



DIAGNOSI PREIMPIANTO

ISTRUZIONI PER L'USO

Promosso da:



Con il patrocinio di:



ASSOCIAZIONE
LUCA COSCIONI

Guida realizzata con la consulenza di:

Claudia Livi | Ginecologa, Centro Demetra Firenze

Elisabetta Chelo | Ginecologa, Centro Demetra Firenze

Margherita Riccio | Psicologa e Psicoterapeuta

Daniela Zuccarello | Genetista, Ospedale Universitario di Padova

Filomena Gallo | Avvocato, segretario Associazione Luca Coscioni

Redazione a cura di **Paola Perrotta**

www.centrodemetra.com

COS'È LA DIAGNOSI PREIMPIANTO

Specifiche della PGD

La diagnosi genetica preimpianto (PGD) è una procedura medica che permette di identificare la presenza di malattie ereditarie o di alterazioni cromosomiche in fasi molto precoci dello sviluppo, ovvero prima dell'impianto in utero dell'embrione. La diagnosi preimpianto è una possibilità diagnostica relativamente recente, resa possibile dall'evoluzione delle tecniche di fecondazione in vitro (IVF) e dall'avanzamento tecnologico in genetica molecolare, che amplia lo spettro di azione di diagnosi prenatali delle coppie a rischio di trasmettere un'anomalia genetica ai figli. Ad oggi, i test diagnostici prenatali più diffusi per individuare malattie genetiche o anomalie cromosomiche sono la villocentesi e l'amniocentesi, tecniche di prelievo di liquido di villi coriali o di liquido amniotico, definite invasive perché effettuate tramite puntura transaddominale. L'eventuale diagnosi di malattia a seguito dei test prenatali pone le coppie di fronte alla scelta di proseguire la gravidanza nonostante la malattia o di interrompere la gravidanza.



La diagnosi genetica preimpianto è a tutti gli effetti considerata la forma più precoce di diagnosi prenatali e permette alle coppie di evitare il ricorso all'aborto terapeutico, scelta che può avere conseguenze devastanti sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista psicologico.

LE APPLICAZIONI DELLA DIAGNOSI PREIMPIANTO

La Diagnosi preimpianto è un processo in cui vengono analizzate alcune cellule di un embrione con l'obiettivo di identificare l'embrione migliore da trasferire, e evitare il trasferimento di embrioni che potrebbero essere affetti da malattie gravissime (quando presenti in famiglia o nei genitori) o embrioni che non si impianterebbero o verrebbero abortiti o darebbero luogo a nascite di bambini con gravi alterazioni cromosomiche.

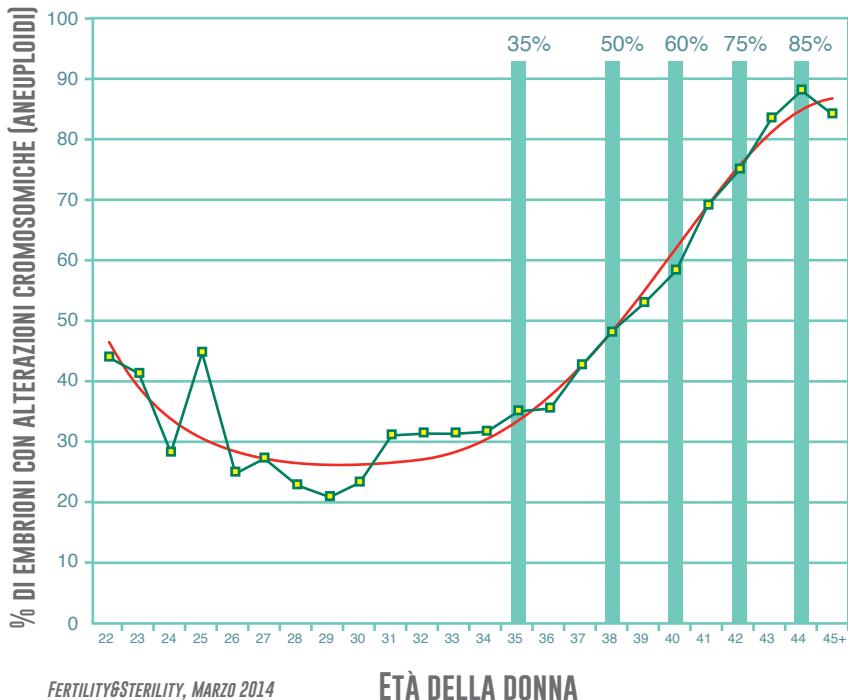
Esistono tre forme di applicazione della diagnosi preimpianto:

- 1 La **PGD “classica” (adesso PGT-M)**, che si effettua quando nella coppia esiste una **malattia genetica conosciuta** la cui presenza comporta un rischio aumentato di trasmetterla alla prole. In questo caso, diagnosi preimpianto è mirata a identificare gli embrioni affetti da quella determinata malattia genetica. La prima Diagnosi preimpianto è stata effettuata nel 1992 per un caso di fibrosi cistica, ad oggi la tecnica è applicabile a tutte le malattie monogenetiche di cui si conosca il difetto genetico causativo. Emofilia A e B, Beta- Talassemia, Anemia Falciforme, Distrofia muscolare di Duchenne e Becker, fibrosi cistica, Sindrome X Fragile, Atrofia muscolare spinale sono solo alcune, tra le più frequenti malattie individuabili con la diagnosi preimpianto.
2. La **PGT-SR** che si effettua quando uno dei partner è portatore di **anomalia cromosomica** e desidera impedirne la trasmissione ai figli in forma sbilanciata.
- 3 La **PGS (adesso PGT-A)**, che si applica per **identificare anomalie cromosomiche nel prodotto del concepimento**. I cromosomi sono componenti cruciali del nostro corpo – contengono tutte le informazioni che dicono alle nostre cellule come funzionare.



Immaginate che i nostri cromosomi siano i volumi di una enciclopedia: noi prendiamo 23 volumi dagli ovociti di nostra madre e 23 volumi dagli spermatozoi di nostro padre. Le differenti voci nei volumi sono i nostri geni, che dicono alle nostre cellule cosa fare.

Avere cromosomi extra o non averne alcuni potrebbe avere gravi conseguenze sul nascituro: perché una gravidanza proceda regolarmente, l'embrione deve avere il numero corretto di cromosomi. In caso contrario, potrebbe non impiantarsi o dar luogo a un aborto spontaneo. Esiste qualche eccezione per pochi specifici cromosomi, in cui la gravidanza procede a termine nonostante il numero dei cromosomi non sia corretto. I bimbi nascono con alcuni problemi di salute, come **la sindrome di Down, la sindrome di Turner, la sindrome di Klinefelter e pochi altri casi**. Le anomalie cromosomiche sono molto comuni negli embrioni ma la loro frequenza aumenta esponenzialmente con l'aumentare dell'età della donna. L'identificazione di questi embrioni, al fine di evitarne il trasferimento, consente di minimizzare i rischi connessi con la riproduzione in coppie in cui la donna abbia più di 35 anni. In questo caso si esegue una analisi cromosomica al fine di identificare gli embrioni con un numero di cromosomi errato (aneuploidie). Oggi la PGT-A rappresenta, numericamente, l'applicazione della diagnosi preimpiego più diffusa a livello mondiale.



FINALITÀ DELLA DIAGNOSI PREIMPIANTO

Le principali finalità che persegue un percorso di diagnosi preimpianto



Meno interruzioni terapeutiche di gravidanza: con la diagnosi preimpianto si possono trasferire embrioni non affetti dalla malattia presente in famiglia. Questo comporta la possibilità di vivere una gravidanza serena e di evitare l'interruzione di una gravidanza desiderata, evento che ha conseguenze psicologiche devastanti sulla donna e sulla coppia.



Meno aborti spontanei: con la diagnosi preimpianto non vengono trasferiti embrioni che porterebbero a un mancato impianto o a un aborto spontaneo. Per ogni transfer che esita in un risultato negativo le coppie pagano un costo elevato in termini emotionali, finanziari e di tempo. I dati relativi agli embrioni post-PGT-A dimostrano una più alta percentuale di impianto e una minor possibilità di aborto spontaneo. Mediamente in pazienti di 40 anni la percentuale di aborto si attesta intorno al 35%, con la Diagnosi Preimpianto si riduce all'8%.



Aumentare il tasso di gravidanza a termine per trasferimento embrionale. Se mediante la PGT-A viene identificato un embrione con cromosomi normali e lo trasferiamo, il tasso di gravidanza arriva fino al 40% indipendentemente dall'età della donna. Questo perché non vengono trasferiti gli embrioni con anomalie cromosomiche gravi, che se trasferiti non si impianterebbero o potrebbero dare origine ad un aborto spontaneo.



Più transfer singoli: minimizzare la percentuale di gravidanze gemellari. Dopo l'analisi cromosomica, gli embrioni che risultano cromosomicamente normali hanno una percentuale d'impianto più alta, per cui vengono trasferiti uno alla volta, riducendo drasticamente il rischio di gravidanza gemellare. Le gravidanze multiple, infatti, rappresentano un importante fattore di rischio ostetrico e neonatale e sono responsabili dell'aumento (da 2 a 5 volte) delle complicazioni durante la gravidanza e il parto (maggior incidenza di aborti spontanei, ritardi di accrescimento intrauterino dei feti, nascite premature e maggior incidenza di parti operativi). Quando un singolo embrione viene trasferito, il rischio di avere una gravidanza gemellare è inferiore all'1%, mentre se vengono trasferiti più embrioni il rischio di gravidanza gemellare aumenta al 27%.



Ridurre il tempo che una coppia investe per raggiungere una gravidanza a termine.

COME SI ESEGUE LA DIAGNOSI PREIMPIANTO

Il percorso per arrivare alla diagnosi preimplanto prevede una serie di passi. La prima cosa da fare è individuare un centro specializzato che possa indirizzare la coppia verso il percorso più adatto a loro, sia dal punto di vista genetico che ginecologico. Prima di intraprendere la diagnosi preimplanto è essenziale fare il colloquio con il genetista e il ginecologo, eseguire gli esami clinici preliminari e poi sottoporsi al trattamento di PMA che precede la diagnosi preimplanto. La diagnosi preimplanto si basa sulla analisi genetica di cellule dell'embrione che si sviluppa in provetta, prima che l'embrione stesso venga trasferito nell'utero della donna. Per eseguire una PGD si combina l'utilizzo delle tecniche di IVF con le analisi di tipo genetico. La PGD si compone di 5 fasi: fecondazione in vitro, (dopo eventuale stimolazione ovarica e prelievo dei gameti); coltura in vitro degli embrioni; Biopsia dell'embrione; Analisi genetica e Transfer dell'embrione. In caso di malattia monogenica (PGT-M) è necessaria una fase iniziale (prima di iniziare il percorso di PMA) di messa a punto diagnostica della specifica mutazione genetica.

Per testare un embrione, un embriologo deve biopsiare (cioè prelevare) qualche cellula dallo strato più esterno dell'embrione. Questa area si chiama trofoectoderma ed è quella che diventerà la placenta. Il presupposto fondamentale della diagnosi preimplanto è che le cellule di questa parte dell'embrione siano rappresentative della porzione più interna che darà origine al feto.

Generalmente la biopsia viene effettuata in quinta/sesta giornata dello sviluppo embrionale, quando si raggiunge lo stadio di blastocisti, che significa che le cellule embrionali si sono differenziate in uno strato esterno (trofoectoderma) e in una cavità centrale che racchiude un gruppetto di cellule (inner cell mass). In passato, la biopsia veniva effettuata al terzo giorno di sviluppo dell'embrione, quando l'embrione ha 6-8 cellule, ma questa modalità non rappresenta più lo "standard care" per l'alto rischio di danneggiamento dell'embrione.

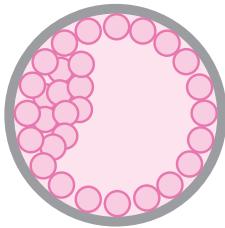


Fare una biopsia embrionaria richiede molta abilità. Gli embrioni sono ancora piccoli e fragili e per prendere la giusta quantità di cellule (da 5 a 7/8) dal punto giusto, gli embriologi devono sottoporsi a formazione adeguata.

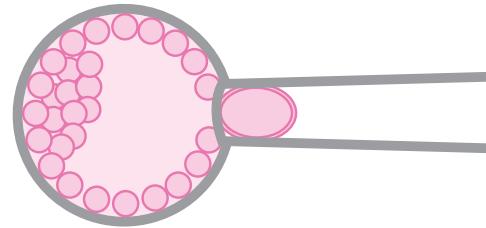
Una volta che si è fatta la biopsia, la blastocisti verrà congelata e il campione biopsiato verrà spedito al laboratorio di genetica di riferimento per essere analizzato. Dal momento che nelle cellule del campione è presente una piccola quantità di DNA, il laboratorio di genetica deve necessariamente amplificare il DNA presente, in modo da poter accuratamente determinare la presenza dei cromosomi in numero normale o anormale oppure – nel caso in cui si ricorra alla diagnosi preimplanto per una determinata malattia – il gene alterato per quella malattia. In ogni caso, è fondamentale scegliere la metodica adeguata. Il laboratorio di genetica di riferimento invierà poi un report al centro PMA, che mostrerà quali embrioni sono privi della malattia presente in famiglia, quali embrioni sono euploidi, quali aneuploidi, quali “a mosaico” (un mix dei due precedenti).

Dopo 2 settimane dal trasferimento dell'embrione in utero, si verifica se la gravidanza è iniziata tramite un esame. All'esito positivo, il paziente ha concluso il percorso di diagnosi preimplanto e può rivolgersi al proprio ginecologo di fiducia.

Blastocisti



Biopsia del trofoectoderma



DIAGNOSI PREIMPIANTO: AFFIDABILITÀ DELLA TECNICA

La percentuale di accuratezza della diagnosi preimplanto (sia con PGT-M, PGT-SR e con PGT-A) è molto alta, ma esiste una piccola possibilità di errore (1%). È per questo motivo che viene sempre consigliata una diagnosi prenatale, la villocentesi o l'amniocentesi, che confermi l'esito della diagnosi preimplanto.

Qualche suggerimento per capire se la diagnosi preimplanto fa al caso vostro:

- Se in famiglia è presente una **malattia genetica** molto grave che può dare disabilità importanti o la morte nei primi anni di vita del bambino
- Se avete effettuato alcuni cicli di trattamento con transfer negativi o **aborti spontanei** e volete minimizzare questo rischio
- Se l'età della donna è maggiore di 38 anni**, e desiderate ridurre il rischio di avere aborti spontanei o transfer falliti

La diagnosi preimplanto è una scelta naturale?

La diagnosi preimplanto sembra un gioco da ragazzi: valutare semplicemente gli embrioni, stabilire quello che ha le più alte probabilità di successo e trasferirlo per primo, un processo che accorcia i tempi, diminuisce i costi e non incide sul benessere psicologico. Non è però così facile!



Quindi, a quale Centro rivolgersi?

- È importante che il Centro abbia una buona percentuale di embrioni che arrivano allo stadio di blastocisti e che gli embrioni vengano biopsiati in 5°/6°/7° giornata
- È importante che il Centro abbia una buona esperienza nella vitrificazione degli embrioni e alte percentuali di gravidanza da trasferimenti di embrioni precedentemente crioconservati
- È importante che il Centro esegua biopsie regolarmente – la pratica ha un ruolo cruciale
- È importante conoscere i dati del Centro, come le percentuali di gravidanza e di tasso d'impiego delle blastocisti biopsiate

Che impatto psicologico ha la diagnosi preimpianto?

La diagnosi preimpianto presenta aspetti positivi dal punto di vista psicologico perché permettendo di selezionare l'embrione non malato e diminuendo i rischi di aborto, può influire positivamente sul vissuto di incertezza dei pazienti e ridurne lo stress emotivo.

Però, la coppia che sceglie la diagnosi preimpianto può anche andare incontro a momenti faticosi dal punto di vista emotivo, relativi ai tempi di attesa della procedura e al fatto che la diagnosi preimpianto non dà la certezza che l'embrione sia sano.

Ci sono, inoltre, altre considerazioni da tenere presente, ad esempio quando le pazienti presentano un rischio elevato di avere embrioni alterati, come nel caso delle donne in età materna avanzata, esiste la possibilità che tutti gli embrioni siano cromosomicamente anomali e non possano essere trasferiti. Questa eventualità può essere causa di forte dolore emotivo per la coppia. Esiste, anche se molto minima, una percentuale d'errore e la procedura di screening non garantisce che l'embrione attecchirà, né che verrà portata a termine la gravidanza. È importante non incorrere in false illusioni e rimanere consapevoli che le tecniche sono un valido aiuto al concepimento, ma che non rappresentano una certezza.

La diagnosi preimpianto è, in ogni caso, un'opportunità fondamentale per tutte le coppie nelle quali è presente il rischio di trasmettere una malattia genetica. Grazie a questa tecnica, per i partner è possibile progettare un futuro genitoriale, ma può non essere facile maturare questa decisione. È utile chiedere un supporto psicologico che sostenga in questo percorso. Per motivi etici ed emotivi, molte coppie considerano doloroso e difficile prendere la decisione di far analizzare i propri embrioni o di abbandonarli quando risultano malati, può essere importante chiedere una consulenza psicologica professionale per poter condividere e confrontarsi con le proprie perplessità.

La diagnosi preimpianto è legale in Italia?

Sì. Le sentenze della Corte Costituzionale che hanno portato alle modifiche della Legge 40 sono tutte partite da coppie che dovevano effettuare una diagnosi preimpianto; inoltre, nel 2015 è stata riconosciuta anche alle coppie fertili e portatrici di malattie genetiche la possibilità di ricorrervi (la legge 40 escludeva la possibilità alle coppie fertili). Attualmente le tecniche di Diagnosi Preimpianto risultano escluse dal Servizio Sanitario Nazionale. Su questo fronte, i tribunali stanno imponendo alle Regioni ad inserire la prestazione nei LEA regionali. Inoltre, alcune associazioni di pazienti e l'Associazione Luca Coscioni hanno promosso un appello al Ministro della Salute con oltre 2.000 mila firme in cui chiedono che le tecniche di Pgd e Pgs siano inserite nei Lea e che siano definite tariffe idonee per tutte le tecniche di PMA. Attualmente inoltre non tutte le strutture pubbliche eseguono tutte le tecniche di PMA per cui sono autorizzate e poche sono le regioni con centri privati convenzionati.



Images by Creativeart / Freepik