

## 2. Lo SVILUPPO EMBRIO-FETALE

Lo sviluppo embrio-fetale riconosce tre fasi principali: il preimpianto (dal concepimento alla formazione della blastocisti), il periodo embrionale vero e proprio (dall'impianto della blastocisti alla fine dell'ottava settimana) ed il periodo fetale (dalla 9ª settimana al termine di gravidanza). La conoscenza di tali periodi con le varie fasi di crescita e differenziazione rappresenta una premessa essenziale di ogni valutazione teratologica. Esiste una sensibilità diversa ai vari fattori esterni che possono agire sull'embrione ed il feto, non solo dose dipendente o specie specifica, ma anche dovuta ad un periodo critico di esposizione (tabella 1). Tale periodo varia a se-

**Tabella 1**

*Tempi limite di suscettibilità dell'embrione umano per varie malformazioni*

<b>Malformazione</b>	<b>Periodo limite</b>
Ciclopia	37° giorno
Sirenomelia	37° giorno
Anencefalia	40° giorno
Mielomeningocele	42° giorno
Amelia	43° giorno
Atresia esofagea	44° giorno
Estrofia della vescica	44° giorno
Trasposizione dei grossi vasi	48° giorno
Labioschisi	50° giorno
Aplasia del radio	52° giorno
Ernia diaframmatica	8ª settimana
Atresia anale	8ª settimana
Difetti interventricolari	8ª settimana
Sindattilia	8ª settimana
Atresia duodenale	9ª-10ª settimana
Appendici preauricolari	10ª settimana
Palatoschisi	10ª-11ª settimana
Malrotazioni intestinali	12ª settimana
Diverticolo di Meckel	12ª settimana
Onfalocele	12ª settimana
Utero bicorni	12ª settimana
Ipospadi	14ª settimana
Criptorchidismo	7°-9° mese

*Modificata da Smith, 1982*

conda delle diverse specie e dipende dalla durata della gestazione e quindi dal grado di differenziazione del tessuto o organo sensibile.

*Il preimpianto:* a seguito della fecondazione, lo zigote va incontro a divisioni cellulari che portano alla formazione della morula con migrazione della stessa dalla salpinge alla cavità uterina. Successivamente si differenzia in blastocisti la cui parete è rappresentata dal trofoblasto, che darà origine agli annessi fetali e al cui interno si sviluppa il polo embrionale. Questa fase dura 7-9 giorni ed è caratterizzata da una generica resistenza ai teratogeni, sebbene possa esserci un effetto embriocida o abortivo.

*Il periodo embrionale:* la fase iniziale è quella dell'annidamento della blastocisti nella mucosa endometriale, tra il 7°-14° giorno dalla fecondazione, con successiva differenziazione dei tre foglietti embrionali: ectoderma, mesoderma ed endoderma. Iniziano dunque i processi di differenziazione ed organogenesi con formazione di tessuti ed apparati. Questo periodo è quello di massima suscettibilità rispetto ad agenti esterni in grado di alterare i delicati e complessi fenomeni di proliferazione e differenziazione. Esiste dunque un calendario embriologico ben preciso che rende ragione della sensibilità di organi ed apparati, in epoche ben definite e non in altre, a determinati agenti teratogeni. Inoltre il riconoscimento usuale di una gravidanza si ha intorno alla 6ª settimana di amenorrea, quando gran parte degli organi interni ha cominciato la sua differenziazione, per cui di fatto è spesso possibile una esposizione accidentale e non voluta ad eventuali agenti teratogeni o presunti tali.

*Il periodo fetale:* finita la fase della morfogenesi inizia quella dell'accrescimento. I processi di maturazione dei vari apparati portano ad una crescita in peso e lunghezza che si completerà a distanza di anni dopo la nascita.

## **Pre-impianto**

### **Prima settimana dal concepimento**

Dopo la fecondazione, lo zigote va incontro ad una serie di divisioni con un aumento del numero delle cellule (blastomeri) che portano alla formazione della morula. I blastomeri più interni danno origine all'embrione, quelli più esterni formano il trofoblasto e successivamente la placenta. Nel frattempo la morula inizia il suo percorso attraverso la tuba per raggiungere l'utero e appena giunta nella cavità uterina, per una serie di modificazioni degli spazi intercellulari che confluiscono a formare una cavità unica, si trasforma in blastocisti. È questo lo stadio in cui si ha l'impianto nella mucosa uterina, a circa 5-6 giorni dopo l'ovulazione.

### **Seconda settimana dal concepimento**

La blastocisti penetra completamente nello stroma endometriale e le cellule sinciziali erodono i capillari materni. A causa della differenza di pressione tra i capillari arteriosi e venosi, il sangue comincia a refluire attraverso questo sistema lacunare, dando origine alla circolazione utero-placentare. Ecograficamente l'utero appare

congesto con endometrio ispessito e di tipo secretivo, indifferenziabile da una fase premenstruale.

## **Periodo embrionale**

### **Terza settimana dal concepimento**

Sulla superficie dell'ectoderma si forma la linea primitiva, uno stretto solco con i margini rilevati, alla cui estremità cefalica si trova il nodo primitivo. Questa linea è il futuro asse dell'embrione e segna l'inizio della gastrulazione, un processo di sviluppo di tutti e tre i foglietti dell'embrione: ectoderma, mesoderma ed endoderma. Fra il 17° ed il 19° giorno post-ovulazione l'ectoderma si trasforma in un disco appiattito, il disco neurale, la cui parte centrale si invagina formando il solco neurale limitato lateralmente dalle creste neurali. È l'inizio della formazione del sistema nervoso centrale. Le due creste si avvicinano l'una all'altra fondendosi fra di loro e formando un tubo che resta aperto alle estremità craniale e caudale (neuropori anteriore e posteriore). Il neuroporo anteriore si chiuderà al 25° giorno, quello posteriore al 27°. Alla fine della terza settimana (19°-21° giorno) ai lati del tubo neurale dal mesoderma compaiono delle masserelle di cellule epitelioidi, i somiti. Alla fine della quinta settimana ne saranno presenti 42-44 paia. Le cellule dei somiti, di origine mesenchimale e quindi totipotenti, si differenziano in vari tipi di cellule, andando a formare le ossa, le cartilagini, i muscoli e la cute di ciascun lato. Nello stesso periodo, altre cellule mesodermiche situate nella parte cefalica dell'embrione si differenziano in angioblasti, che si raggruppano a formare le isole sanguigne. Altri gruppi di cellule angioblastiche (le cellule endocardiche), paralleli alla linea mediana, iniziano a fondersi e canalizzarsi formando due vasi longitudinali, le aorte dorsali, che successivamente, tra il 21° e il 23° giorno, fondendosi daranno origine al tubo cardiaco. Quest'ultimo assume una forma ad "S" che conferirà la tipica asimmetria al cuore. A questo punto iniziano le prime contrazioni muscolari cardiache.

In questa fase compaiono le cellule che daranno origine agli occhi e alle orecchie. Il ripiegamento in senso cranio-caudale e laterale dell'embrione determina la formazione dall'entoderma del tubo digerente, inizialmente diviso in una porzione anteriore, una media ed una posteriore e chiuso alla sua estremità cefalica dalla membrana buccofaringea ed a quella caudale dalla membrana cloacale.

Quest'ultima darà origine alla membrana urogenitale ed anale. Ecograficamente la camera gestazionale ed il sacco vitellino possono essere visualizzati per via transvaginale.

### **Quarta settimana dal concepimento**

Tra il 23° ed il 25° giorno il cuore batte ed inizia una primitiva circolazione anche se i vasi non sono ancora ben formati. Il neuroporo craniale si chiude e compaiono le vescicole ottiche e i due archi faringei. Intanto il disco embrionale inizialmente

te piatto, per effetto di flessioni antero-posteriori e laterali diventa cilindrico e si forma la parete anteriore dell'addome. Tra il 25° ed il 27° giorno si chiude anche il neuroporo caudale. Si sviluppano gli archi che daranno origine alla faccia ed al collo e compaiono gli abbozzi degli arti superiori.

A livello del cuore iniziano a formarsi i setti e le valvole. La maggior parte delle malformazioni cardiovascolari riguarda proprio le anomalie di sviluppo di queste strutture. L'epitelio del tubo digerente inizia a differenziarsi in quelli che saranno i polmoni, il fegato, lo stomaco e il pancreas.

Alla fine della quarta settimana si sviluppa la tiroide all'interno del pavimento dell'intestino faringeo. Questo primo abbozzo migrerà anteriormente all'intestino faringeo raggiungendo la sua posizione finale alla 7ª settimana e rimanendo però connessa al pavimento dell'intestino faringeo per mezzo del dotto tireoglossico che in seguito scomparirà. La tiroide comincerà a funzionare circa alla fine del terzo mese allorché acquisisce la capacità di sintetizzare gli ormoni. TSH, tiroxina e tireoglobulina sono stati evidenziati nel sangue fetale a 11 settimane.

Ne consegue che qualsiasi terapia materna con farmaci o sostanze potenzialmente tossiche per la tiroide (Iodio radioattivo o disinfettanti a base di iodio) non potranno in alcun modo agire sulla tiroide fetale prima di questa epoca.

Tra il 27° ed il 29° giorno sono presenti gli abbozzi di tutti e quattro gli arti.

L'estremità cefalica del tubo neurale inizia a differenziarsi in tre vescicole: prosencefalo, mesencefalo e romboencefalo. Cominciano a svilupparsi le strutture interne dell'occhio e dell'orecchio; è riconoscibile una primitiva bocca con la lingua.

Vescica, stomaco, intestino, pancreas e polmoni continuano a svilupparsi. A questo punto, a metà del periodo embriogenetico, la maggior parte degli organi è formata ed è proprio in questa fase che i teratogeni possono esplicare il loro potenziale effetto dannoso.

Il battito fetale è evidenziabile per via ecografica transvaginale ed è possibile valutare la lunghezza dell'embrione che misura 4-5 mm.

### **Sesta-ottava settimana dal concepimento**

Nella sesta settimana di sviluppo le cellule germinali primordiali, che hanno iniziato la loro migrazione dalla settimana precedente, entrano nelle creste genitali. Esse avranno in questo periodo un'azione induttiva sullo sviluppo della gonade in testicolo od in ovaio. Pertanto, se non raggiungessero le creste, le gonadi non si svilupperebbero e si determinerebbe una disgenesia gonadica.

Alla fine dell'ottava settimana, la gemma ureterica e il blastema nefrogenico completano la loro fusione per produrre i metanefri: inizia la formazione dei reni permanenti.

Errori di sviluppo in questa sequenza organogenetica stanno alla base di malformazioni di vario tipo, isolate o combinate (es.: agenesia renale mono o bilaterale).

Nel corso della sesta settimana l'embrione presenta due paia di dotti genitali: i dot-

ti mesonefridici o del Wolff ed i dotti paramesonefridici o del Müller. I primi danno origine nel maschio ai dotti deferenti; i secondi persistono solo nelle femmine e formano le tube e l'utero.

Il primitivo tubo cardiaco si divide prima in due canali, aortico e polmonare e successivamente assume l'aspetto a quattro camere.

Alla sesta settimana il mesenchima degli abbozzi degli arti inizia a condensarsi e si trasforma in cartilagine. Tale processo continua fino all'ottava settimana allorché a livello delle ossa lunghe compaiono i primi centri di ossificazione che danno inizio alla sostituzione della cartilagine col tessuto osseo.

Sempre durante la sesta settimana la membrana cloacale viene divisa nelle membrane anali ed urogenitali. A ciascun lato di quest'ultima compaiono a questo punto le pieghe genitali che daranno origine allo scroto nel maschio ed alle grandi labbra nella femmina ed il tubercolo genitale che formerà rispettivamente il pene e il clitoride. Tuttavia alla fine della sesta settimana i genitali esterni sono indistinguibili nei due sessi. Cellule precursori dello strato superficiale della cute, infine, rimpiazzano l'ectoderma. Alla fine dell'ottava settimana dal concepimento, dunque, le strutture essenziali interne ed esterne sono presenti ed hanno quasi completato il loro sviluppo. Termina il periodo embrionale ed inizia quello fetale.

L'embrione misura circa 30 mm, l'ecografia transvaginale ne consente un'ottima visualizzazione (tabella 2). Considerando l'epoca gestazionale (epoca dal concepimento + 2 settimane) siamo alla 10<sup>a</sup> settimana, e da questa epoca gestazionale compiuta alla 13<sup>a</sup> settimana è possibile effettuare il prelievo dei villi coriali per determinazione del cariotipo fetale, esame del DNA ed esami enzimatici.

**Tabella 2**

*Epoca di evidenziazione ecografica di alcune strutture embrio-fetali con sonda vaginale*

	<b>Epoca gestazionale (settimane)</b>
Sacco gestazionale	4-5
Pulsatilità cardiaca	5-6
Arti	8
Estremo cefalico	8
Ventricoli cerebrali	8-9
Plessi corioidei	9
Mani, dita	12
Colonna vertebrale	7-8
Orbite	9-10
Stomaco	9
Reni e vescica	10-11

*Modificata da Lituania, 1992*

## **Periodo fetale**

Tale periodo rappresenta un momento di minor suscettibilità del concepito rispetto ad insulti teratogeni. Esposizioni a rischio possono determinare alterazioni funzionali permanenti (ritardo mentale, sordità, insufficienza renale, ecc.) o alterazioni della crescita. Spesso, in prossimità del parto possono determinare effetti indesiderati sul neonato che, seppur transitori, possono essere importanti ed influire sui meccanismi di adattamento alla vita postatale (sindromi da astinenza, precoce chiusura del dotto di Botallo, ecc.).

### **Decima-undicesima settimana di età gestazionale**

Il feto è lungo circa 50 mm. A livello del volto, per effetto della fusione dei processi nasali mediani e dei processi palatini, iniziato già nelle precedenti settimane, si formano rispettivamente il labbro superiore ed il palato. Tuttavia, poiché i processi palatini si fondono circa una settimana dopo rispetto a quelli nasali ed i loro meccanismi di fusione differiscono gli uni dagli altri, le malformazioni del labbro e del palato devono essere considerate come anomalie separate.

I genitali esterni iniziano ad avere le tipiche caratteristiche maschili (pene, scroto) o femminili (grandi e piccole labbra) ma non sono completamente formati. Cessa la produzione di urina da parte del mesonefro, sostituito dal metanefro. È possibile osservare movimenti grossolani fetali e la deglutizione.

### **Dodicesima-diciannovesima settimana di età gestazionale**

In questa fase i centri di ossificazione compaiono in molte ossa e le dita iniziano a differenziarsi. La cute riveste tutto il corpo ed è ricoperta da una sottile lanugine, mentre sullo scalpo appaiono dei rudimenti di capelli. Scompare la fisiologica ernia ombelicale. Il polmone completa la fase pseudoghiandola e comincia quella canalicolare in cui i bronchi e i bronchioli si sviluppano ed aumenta la vascolarizzazione polmonare. I movimenti fetali appaiono più fini e i movimenti respiratori compaiono dalla 14<sup>a</sup> settimana. A livello renale comincia la produzione di urina e dalla 14<sup>a</sup> settimana sono attivi i processi di filtrazione e di riassorbimento da parte dell'ansa di Henle. Patologie malformative gravi del rene, quali quelle ostruttive basse, possono alterare la quantità di liquido amniotico con effetti non tanto sulla sopravvivenza in utero quanto su quella neonatale, con gravi effetti sullo sviluppo polmonare e scheletrico fetale.

Dopo la 15<sup>a</sup> settimana compiuta è possibile l'effettuazione di amniocentesi per la determinazione del cariotipo fetale, indagini citogenetiche ed infettivologiche.

Un esame ecografico effettuato tra la 19<sup>a</sup> e la 21<sup>a</sup> settimana consente una buona valutazione della anatomia fetale con una sensibilità media per le malformazioni dal 30 al 61%.

Dalla 18<sup>a</sup> settimana è possibile eseguire cordocentesi per ottenere un campione di sangue fetale da utilizzare per indagini diagnostiche.

### **Ventesima-ventiquattresima settimana di età gestazionale**

A metà della gravidanza sono riconoscibili le normali strutture anatomiche, il feto pesa circa 300 g e comincia la crescita in peso. Alla fine della 24<sup>a</sup> settimana arriverà a pesare circa 600 g e da ora in poi il suo peso inizia a crescere in maniera progressiva. Il periodo canalicolare dello sviluppo del polmone, durante il quale bronchi e bronchioli aumentano di dimensioni e si sviluppano i dotti alveolari, è quasi completato. Sembra che il feto possa rispondere a stimoli sonori.

### **Ventottesima-quarantesima settimana di età gestazionale**

Alla 28<sup>a</sup> settimana il feto pesa circa 1100 g ed ha un 90% di probabilità di sopravvivere in caso di parto pretermine. È sensibile a stimoli luminosi, ed è possibile riconoscere le sue fasi di quiete e di attività sulla base di precisi rilievi della variabilità della frequenza cardiaca mediante cardiotocografia. Il rene arriva a produrre circa 650 ml di urina al giorno. La crescita è di tipo lineare fino a 37 settimane allorché si riduce in misura variabile e al parto il peso medio è di circa 3200 g.

L'esame ecografico nel terzo trimestre consente una valutazione della crescita fetale e una valutazione della quantità di liquido amniotico e dell'inserzione placentare. In questo periodo è possibile che si rendano manifesti quadri malformativi o patologie di tipo funzionale come ventricolomegalie cerebrali, patologie renali, displasie ossee o patologie della crescita.

### **Bibliografia**

- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Williams Obstetrics, 21st edition. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Langman J. Medical Embryology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1985.
- Linee Guida SIEOG. Edizione 2002. Ferrara: Editeam, 2002.
- Lituania M, et al. I trimestre di gravidanza normale. Capitolo II. In: Volpe G, Kurjak A, Volpe P. Progressi in ecografia ostetrica e ginecologica. Bari: Puglia Grafica Sud, 1992.
- Mastroiacovo P, Dallapiccola B, Andria G, et al., Difetti congeniti e sindromi malformative. Milano: McGraw-Hill: 1990.
- Shardein JL. Chemically Induced Birth Defects, Third edition. New York: Marcel Dekker, 2000.
- Smith DW. Recognizable Patterns of Human Malformations, IV ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982.

