

www.matherna.it/consulenza-pre-test
(link consulenza genetica)

Screening prenatale non Invasivo (NIPT)

Nel corso degli anni in diversi Paesi sono stati messi a punto diverse metodiche di screening per le anomalie cromosomiche.

Le varie metodiche sono state perlopiù orientate alla identificazione della sindrome di Down, in quanto, con una prevalenza di circa 1:600 nati, costituisce la più frequente anomalia cromosomica alla nascita.

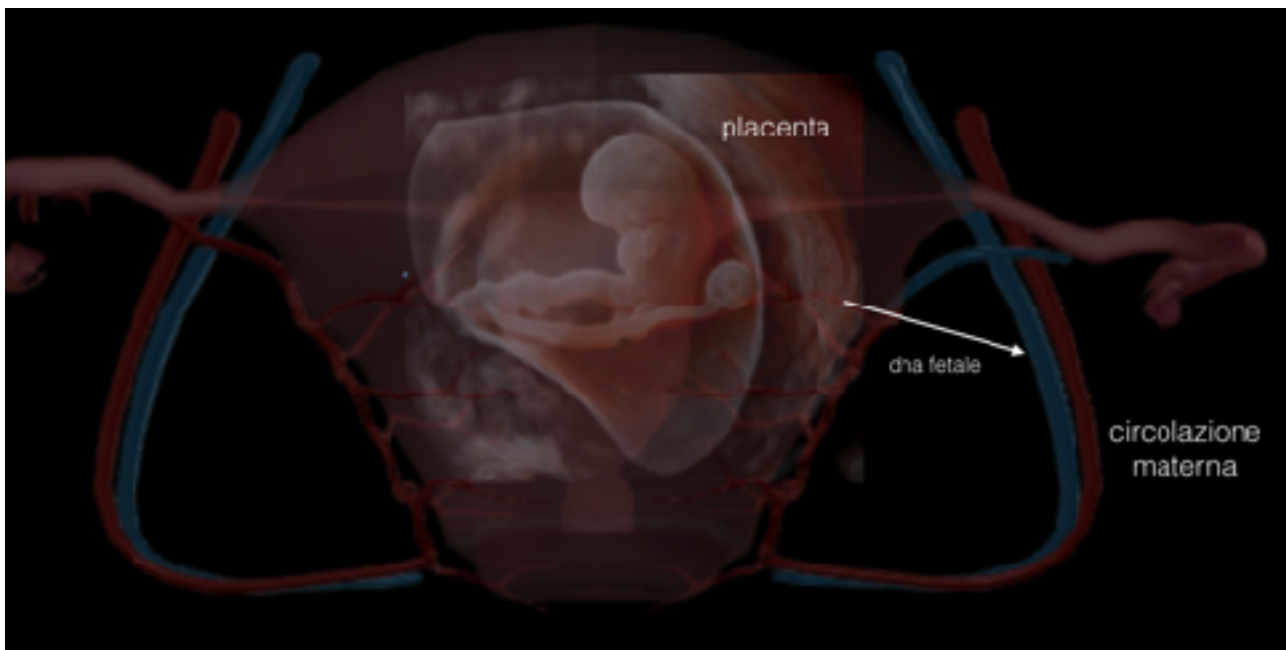
I test si sono basati soprattutto sulla valutazione del rischio mediante identificazione di marker ecografici o biochimici utilizzati sia singolarmente che in modo sequenziale con progressivo miglioramento della sensibilità diagnostica.

Il test attualmente più utilizzato è il test combinato nel primo trimestre basato sulla misurazione della translucenza nucale associato al dosaggio di due analisi placentari circolanti nel sangue materno, rappresentati dalla PaPP-A e B-HCG.

La sensibilità riportata in letteratura di su grandissimo numero di casi è circa del 90% con un tasso di falsi positivi del 5%.

Miglioramenti della sensibilità e riduzione dei falsi positivi (FP) possono essere ottenuti inserendo nella valutazione del rischio i markers ecografici secondo livello, quali la presenza dell'osso nasale, il flusso della tricuspide e il flusso nel dotto venoso.

Nel corso degli ultimi 5 anni è stato introdotto nella pratica clinica un nuovo test di screening basato sull'analisi del DNA fetale circolante nel sangue materno (cffDNA)



Nel plasma materno in gravidanza sono presenti cellule fetali nucleate e DNA libero (cffDNA) non cellulare proveniente da cellule della placenta

È stato dimostrato che, a partire dal primo trimestre di gravidanza, è presente nel circolo ematico materno DNA libero di origine fetale (cell free fetal DNA, cffDNA), che può essere recuperato in maniera non-invasiva ed utilizzato per lo studio di alcune patologie fetali.

Il cfDNA origina dalla lisi delle cellule materne e placentari. A partire dalla V settimana di amenorrea, il citotrofoblasto placentare si ancora alla decidua parietale uterina, le arterie spirali deciduali irrorano le lacune presenti tra la decidua e la placenta, il citotrofoblasto invade e tappezza le pareti delle arterie uterine spiraliformi e le rimodella. Il ricambio delle cellule del trofoblasto, che ricopre le pareti delle arterie spiraliformi, mediato dalle citochine, libera il DNA. I

www.matherna.it/consulenza-pre-test
(link consulenza genetica)

frammenti di DNA fetale degradato contengono circa 180 paia di basi (bp) e sono sospesi nel plasma arterioso.

Il cfDNA può essere isolato precocemente a partire dalla X settimana, quando raggiunge quantità sufficienti per il potenziale impiego clinico. La sua percentuale può variare tra <4%, una quantità non utile per la diagnosi, e circa il 40%, con una media del 10%, alla XII settimana, quando il 90% circa dei frammenti di DNA libero circolante nel plasma originano dall'apoptosi degli epitelii materni, creando una commistione di cfDNA materno e cffDNA. La percentuale del cffDNA viene definita "frazione fetale" (FF). Il cffDNA non è più reperibile nel circolo materno poche ore dopo il parto e probabilmente viene eliminato attraverso l'escrezione renale.

La frazione fetale (FF)

Il plasma materno contiene percentuali variabili della FF, che differiscono nei diversi campioni. Attorno alla XII settimana, mediamente, la FF corrisponde al 10% circa del cfDNA, con un range compreso tra <4% ed il 40%. A seconda della percentuale della FF totale presente nel campione, l'accuratezza dell'analisi del cromosoma può variare, analogamente all'aumento della percentuale della FF totale, in presenza di una trisomia.

È stato stimato che, in circa il 2% dei campioni prelevati al termine del primo trimestre di amenorrea, la FF non superi la soglia del 4%. Uno studio preliminare suggerisce che la percentuale delle patologie cromosomiche in questi campioni sia significativamente più elevata, rispetto a quella dei campioni con $FF \geq 4\%$ (13,8% rispetto al 2,4%). Circa la metà di questi casi, sottoposti ad un secondo campionamento, confermano che la FF è <4%. Questi risultati, se confermati, suggerirebbero che i campioni in cui non è possibile ottenere un risultato predittivo, a causa della bassa FF, potrebbero fornire indirettamente la spia di un aumento della probabilità di una patologia cromosomica nel feto. Di conseguenza, la disponibilità dell'informazione sulla percentuale della FF presente nel campione potrebbe orientare la gestione clinica della gravidanza.

Le tecniche in uso analizzano il cfDNA totale, senza differenziare quello fetale da quello materno. Trattandosi, di fatto, di indagini basate su una commistione di DNA materno e placentare, **il NIPT non è un test diagnostico, ma di screening**. Infatti, come nei test tradizionali, l'impiego di algoritmi dedicati permette di definire la probabilità post-test che il feto sia affetto da una delle principali trisomie autosomiche (trisomia 21 [T21], trisomia 18 [T18], trisomia 13 [T13]) o da un'aneuploidia dei cromosomi sessuali (X, XXX, XXY, XYY), analizzando selettivamente il numero dei frammenti di cffDNA contribuiti da ciascuno dei cromosomi oggetto del test.

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DELLO SCREENING DELLE T13, T18, T21 NELLE GRAVIDANZE SINGOLE

Una recente metanalisi (Gil et al, 2015), relativa a 37 studi, ha riportato, per le tre principali aneuploidie autosomiche, nelle gravidanze singole, le seguenti percentuali di sensibilità (detection rate - DR) e di specificità (risultati falsi positivi - FPR) del NIPT:

- T21 - DR 99,2% (95% CI, 98,5-99,6%); FPR 0,09% (95% CI, 0,05-0,14%);
- T18 - DR 96,3% (95% CI, 94,3-97,9%); FPR 0,13% (95% CI, 0,07-0,20%);
- T13 - DR 91,0% (95% CI, 85,0-95,6%); FPR 0,13% (95% CI, 0,05-0,26%).

Diversi fattori giustificano queste discrepanze, compresa la presenza di un vanishing twin, una malattia metastatica materna, un mosaicismo cromosomico materno, l'assenza/insufficienza della FF, anche se la ragione principale sarebbe ascrivibile ad un mosaicismo feto-placentare. Infatti, il cffDNA presente nel plasma materno origina dal citotrofoblasto placentare che, come è noto, mostra, in una percentuale dei casi, un cariotipo discordante rispetto a quello fetale. Le analisi cromosomiche del trofoblasto hanno, di fatto, individuato percentuali variabili di discordanza per le diverse aneuploidie.

Sembrerebbe dunque che la specificità dei test sul cffDNA, negli studi che hanno arruolato oltre

www.matherna.it/consulenza-pre-test

(link consulenza genetica)

10.000 campioni, riveli una FPR <1/1.000, in accordo con la percentuale delle discordanze fetoplacentari emersa dalle analisi cromosomiche effettuate sul citotrofoblasto.

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DELLO SCREENING DELLE T13, T18, T21 NELLE GRAVIDANZE GEMELLARI

L'analisi del cfDNA può essere effettuata sulle gravidanze bigemine, anche dopo donazione di gameti. L'analisi è limitata allo screening delle principali trisomie autosomiche ed il risultato esprime una probabilità distribuita tra i due feti.

Sebbene la casistica sia limitata, gli studi che hanno quantizzato la percentuale della FF mediante SNP, che consente nelle gravidanze dizigoti (DZ) di distinguere e misurare il contributo di ciascuno dei due gemelli, hanno permesso di acquisire dati interessanti. Nelle gravidanze DZ, il gemello più piccolo, che fornisce una quantità minore di DNA, produce una FF statisticamente inferiore alla media della FF presente nelle gravidanze singole (8,7%, range 4,1-30%, rispetto a 11,7%, range 4-38,9%; $p < 0.001$) (Bevilacqua et al, 2015).

Questi dati suggeriscono che, nelle gravidanze DZ, il contributo della FF da parte delle due placenti sia disomogeneo e, addirittura, sia possibile che una di esse non sia sufficientemente rappresentata (FF <4%). Pertanto, in queste gravidanze aumenta la probabilità di un FNR per l'assente/insufficiente contributo della FF da parte di una delle due placenti.

La metanalisi di cinque pubblicazioni ha riportato, per la T21, una sensibilità del 95%; per la T18, dell'86%; per la T13, del 100% (i dati numerici delle T13 e T18 sono comunque troppo limitati per raggiungere un valore verosimile di sensibilità). Non sono stati ottenuti FPR per nessuna delle tre trisomie (Gil et al, 2014; Huang et al, 2014; Bevilacqua et al, 2015). Il test come tale non indica comunque, in presenza di un risultato positivo, quale dei due feti sia affetto.

SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ PER LE ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI X E Y NELLE GRAVIDANZE SINGOLE

La specificità del NIPT nello screening delle aneuploidie dei cromosomi sessuali è inferiore rispetto a quella riportata per gli autosomi.

Una metanalisi relativa a 37 studi ha descritto per la monosomia X una sensibilità (DR) del 90,3% (95% CI, 85,7-94,2%) ed una specificità (FPR) dello 0,23% (95% CI, 0,14-0,34%). Per tutte le altre aneuploidie dei cromosomi sessuali (SCA), la sensibilità è risultata del 93,0% (95% CI, 85,8-97,8%) e la specificità dello 0,14% (95% CI, 0,06-0,24%) (Gil et al, 2015).

Le analisi cromosomiche del trofoblasto hanno indicato, per la monosomia X, una FPR, per la presenza di un mosaicismo confinato al citotrofoblasto, ed una FNR, per la presenza di un mosaicismo confinato al feto, rispettivamente di 1/1.421 (95%CI: 1.031-1.958) e di 1/14 (95%CI: 8-26). Si tratta complessivamente di probabilità più elevate rispetto a quelle riportate per gli autosomi, in quanto la monosomia X è l'aneuploidia maggiormente presente nei mosaicismi fetoplacentari (Grati, 2014). Di conseguenza, relativamente alla monosomia X (e in generale a tutte le SCA), il NIPT mostra una ridotta specificità, con una FPR cumulativa >1%, ascrivibile non solo ai mosaicismi confinati alla placenta, ma anche ai mosaicismi costituzionali della madre, presenti in circa l'8,6% dei NIPT positivi per una SCA (Nielsen et al. 1991; Thompson e Thompson, 2001; Wang et al, 2014).

MICRODELEZIONI

Il cfDNA può essere, in teoria, utilizzato per cercare specifiche delezioni nella sequenza del DNA. Nella prospettiva di sviluppare tecniche in grado di analizzare l'intero genoma, sono stati messi a punto pannelli che analizzano singole microdelezioni associate ad alcune sindromi clinicamente riconoscibili (ad es. delezione 1p36, delezione 5p, delezione 15q, delezione 22q). I risultati preliminari indicano tuttavia una bassa sensibilità (62-95%) (Sequenom Presentations, NSGC, 2014), ed un elevato FPR. L'unico studio finora pubblicato ha utilizzato lo SNP genotyping ed ha indagato quattro microdelezioni (22q11.2, 1p36, 5pter, 15q11.2 associata alle sindromi di Prader Willi e di Angelman; Wapner et al, 2014). Il processo di validazione ha mostrato alcune criticità. In particolare, la maggior parte dei casi utilizzati per la validazione non riguardava gli screening prenatali (plasma delle gestanti), ma campioni creati in laboratorio, che simulavano una patologia (PlasmArtTM). Per questo, la sensibilità e la specificità dichiarate non sono rappresentative delle

www.matherna.it/consulenza-pre-test
(link consulenza genetica)

performances reali del test in ambito clinico. Ad esempio, considerando i valori di sensibilità e specificità del test maggiormente ottimistico (assumendo una prevalenza dell'1/1000 della delezione 22q11), il valore predittivo positivo del test (cioè la probabilità che la microdelezione identificata dal protocollo considerato fosse vera) non superava il 7%.

LIMITI BIOLOGICI

Oltre alle discordanze feto-placentari, a cui sono soggette tutte le indagini che utilizzano il DNA fetale nel primo trimestre e che possono generare FPR e FNR, le analisi del cfDNA possono essere inficiate da altri fattori, compresa la presenza di:

1. mosaicismi cromosomici costituzionali nella madre: dato che il test è eseguito sul DNA plasmatico materno e fetale, nel caso in cui l'assetto cromosomico della madre non sia normale, ad esempio per la presenza di una linea cellulare anomala non necessariamente associata ad evidenze cliniche, il risultato del test può essere compromesso;

2. anomalie cromosomiche materne di origine iatrogena, e perciò non costituzionali: il test può essere compromesso dalla presenza nel plasma di frammenti di DNA materno mutati a causa di agenti clastogeni (ad es. farmacologici, fisici, virali, in grado di danneggiare il DNA);

3. una placenta evanescente appartenente ad una gravidanza interrotta: una importante causa di discrepanza nei test genetici nel primo trimestre di gravidanza basati sul DNA di origine placentare è la presenza di frammenti di DNA originati dalla placenta di un feto abortito nelle prime settimane.

RACCOMANDAZIONI SULL'USO DEL TEST DEL CFFDNA

I test basati sul cfDNA, in quanto analisi del DNA, sono test genetici a tutti gli effetti. I risultati ottenuti e i dati di sensibilità e specificità devono essere interpretati alla luce dei dati emersi dalle analisi citogenetiche effettuate sul citotrofoblasto e sugli amniociti.

Il NIPT deve essere collegato e preceduto da un accurato controllo ecografico dopo l'XI settimana, effettuato da operatori accreditati nell'esame delle XI-XIV settimane. Nel caso in cui i dati ecografici suggeriscano un aumento del rischio di patologia cromosomica nel feto, deve essere valutata l'opportunità di eseguire direttamente una diagnosi prenatale invasiva per lo studio del cariotipo fetale, integrato eventualmente da altre tecniche (ad es. array-CGH, per elevare il potere diagnostico nei confronti degli sbilanciamenti submicroscopici patogenetici, stimato in circa il 6%) (Novelli et al, 2012; Wapner et al, 2012).

E' necessario che le donne che intendano sottoporsi al NIPT ricevano preliminarmente, attraverso un colloquio e, se indicato, una consulenza genetica, le informazioni necessarie a comprendere le caratteristiche del test ed i suoi limiti, anche in rapporto alle altre tecniche di diagnosi prenatale disponibili, e che, prima del test, sottoscrivano un consenso informato.

Il Centro che offre il test deve essere in grado di garantire la consulenza genetica post-test ed il completo supporto alla paziente durante l'intero iter diagnostico prenatale.

Il Centro deve anche farsi carico del follow-up della gravidanza, con particolare riferimento al suo sito.

CONCLUSIONI

1. Lo screening prenatale non invasivo basato sul DNA (NIPT) non è un test diagnostico. Il test verifica la possibilità che il feto sia affetto dalle più comuni aneuploidie, con una specificità e sensibilità significativamente superiori rispetto allo screening non invasivo combinato (TN+PAPP-A/ β HCG). Il NIPT definisce, su base probabilistica, la presenza nel feto di una specifica patologia indagata. Pertanto, ogni risultato positivo deve essere confermato con una tecnica invasiva tradizionale (villocentesi / amniocentesi).

2. Il test viene preceduto da un'ecografia e dalla consulenza pre-test, che ha il compito di illustrare il significato del test e tutte le opzioni alternative disponibili per il monitoraggio della gravidanza. Prima del test viene acquisito il consenso della donna e specificato l'uso dei campioni biologici residui

www.matherna.it/consulenza-pre-test

[\(link consulenza genetica\)](#)

3. In almeno il 2% dei casi, il campione acquisito non è idoneo ad essere refertato. Per essere affidabile il risultato deve essere ottenuto a partire da una percentuale di DNA fetale libero non inferiore al 4% del totale del DNA libero presente nel plasma materno.

4. L'indagine è al momento mirata e validata per le principali aneuploidie autosomiche (T21, T18, T13). Le anomalie cromosomiche indagate riguardano solo una parte, sia pure significativa (50-70%), delle aberrazioni cromosomiche eventualmente presenti nel feto. In rapporto alla tecnica utilizzata, si potranno in prospettiva ottenere informazioni più ampie anche su altre aneuploidie (ad es. dei cromosomi sessuali), su alcuni microriarrangiamenti e su alcune patologie mendeliane. In questo caso dovrà essere riconsiderato il razionale del test. Il NIPT può essere effettuato sulle gravidanze gemellari bigemine, anche dopo eventuale donazione dei gameti.

5. Un risultato indicativo di una "bassa probabilità di trisomia" deve essere considerato, di massima, rassicurante per la donna, in considerazione dell'elevata specificità del test e del suo elevato valore predittivo negativo. Il risultato dello screening fa comunque riferimento alle caratteristiche genetiche del citotrofoblasto (placenta) che, in rari casi, possono essere discordanti rispetto a quelle del feto (discrepanza feto-placentare)

6. Il NIPT non è sostitutivo e perciò non evita di effettuare le altre indagini cliniche, laboratoristiche e strumentali che fanno parte integrante del monitoraggio della gravidanza.

Consenso Informato per gravidanza singola

Il Test Prenatale Non Invasivo (NIPT) può essere eseguito sia nelle gravidanze naturali, sia in quelle avviate con la procreazione medicalmente assistita. Nel secondo caso lei è tenuta a precisare la tecnica applicata.

Il NIPT richiede il prelievo di 10-20 ml di sangue materno.

Nel 2% dei casi la razione di DNA fetale (FF) nel plasma materno non è sufficiente per l'analisi.

Il test, finalizzato alla diagnosi di alcune patologie numeriche dei cromosomi, è stato validato attraverso alcuni studi internazionali che hanno arruolato larghi campioni di gravidanze.

L'identificazione di una trisomia (presenza di un cromosoma in più) attraverso il test si basa sull'analisi del DNA libero presente nel plasma materno (cfDNA), che contiene una quota di DNA di origine materna ed una quota di DNA proveniente dalla placenta del feto (cffDNA). Il test può fornire anche informazioni sul sesso del feto (presenza/assenza del cromosoma Y). Nel caso in cui il test suggerisca la presenza di una anomalia cromosomica, l'interpretazione del risultato viene demandata alla consulenza genetica e ad eventuali successivi approfondimenti diagnostici sui campioni fetali acquisiti con tecniche invasive (villocentesi, amniocentesi), per i quali sarà fornita una informazione specifica, ai fini del consenso.

Al momento, le indagini prenatali basate sull'analisi del DNA fetale presente nel plasma materno permettono di effettuare:

1) TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE.

Questo test valuta la possibilità di identificare la presenza di feti con trisomia dei cromosomi 21, 18, 13 (T21, T18, T13), a partire dalla X settimana; tali trisomie assommano al 50-70% di tutte le aneuploidie autosomiche. Il termine "trisomia" identifica una anomalia cromosomica che consiste nella presenza di tre, anziché di due, copie di un cromosoma.

➤ La trisomia 21 (T21) è l'aneuploidia (anomalia numerica dei cromosomi) più comune: consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 21 e si associa alla sindrome di Down.

➤ La trisomia 18 (T18): consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 18 e si associa alla sindrome di Edwards.

➤ La trisomia 13 (T13): consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 13 e si associa alla sindrome di Patau.

Il test analizza direttamente il DNA libero nel sangue materno, integrando nei risultati la frazione fetale DNA (cffDNA), l'età materna (o della donatrice nel caso di ovodonazione), l'età gestazionale, a partire dai dati forniti attraverso il modulo di richiesta del test.

Il test è stato validato sulle gravidanze singole e gemellari bigemine a partire dalla X settimana. Il test non è validato per le gravidanze gemellari con più di due feti, e non predice i mosaicismi, le aneuploidie cromosomiche parziali, le traslocazioni, le aneuploidie materne, ovvero altre anomalie genetiche a cui si possono associarsi malformazioni e/o disabilità del nascituro.

Si stima che circa il 50% delle anomalie cromosomiche riscontrabili con l'amniocentesi riguardino le T21, T18, T13, che sono l'obiettivo primario del NIPT. L'analisi completa del cariotipo fetale è possibile solo utilizzando una tecnica invasiva (villocentesi o amniocentesi).

Il NIPT è un test di screening, perciò misura la probabilità che il feto presenti una anomalia genetica, ma non è concepito per formulare una diagnosi conclusiva. Il test deve essere interpretato dal medico, nel contesto del quadro clinico complessivo della gravidanza.

La tecnica, per quanto sensibile, non identifica tutti i feti con trisomia.

Gli studi internazionali di validazione dei test sul DNA fetale nel plasma materno per le T21, T18, T13 hanno dimostrato una specificità >99% ed una sensibilità 92-99%. Altri studi sulle gravidanze ad alto e basso rischio, con età media materna di 30 anni, hanno evidenziato una specificità del 99,9% ed una sensibilità del 99%.

La probabilità di un risultato falso negativo (cioè che non venga rilevata la presenza dell'anomalia genetica) è inferiore all'1%. Va comunque tenuto presente che alcune gravidanze con feto

www.matherna.it/consulenza-pre-test
(link consulenza genetica)

trisomico possono fornire un risultato di “bassa probabilità” e perciò non essere identificate. Questi casi possono essere diagnosticati solo con l’analisi diretta del cariotipo sui villi coriali o sugli amniociti.

La probabilità di un risultato falso positivo (cioè che venga sospettata la presenza di una anomalia genetica che di fatto non c’è) è inferiore a 0,1%. Perciò, raramente, alcune gravidanze con feto senza trisomia possono fornire un risultato di “alta probabilità”. In questi casi il risultato del NIPT può essere verificato solo con la diagnosi invasiva (villocentesi o amniocentesi).

2) TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE E DEFINIZIONE DEL SESSO FETALE.

Il test valuta la probabilità che il feto sia affetto da trisomia dei cromosomi 21, 18, 13 e la presenza del cromosoma Y.

3) TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE, ANEUPLOIDIE X, Y E DEFINIZIONE DEL SESSO FETALE.

Il test valuta la probabilità della presenza di trisomia dei cromosomi 21, 18, 13, il sesso del feto e la probabilità della presenza di aneuploidie dei cromosomi X e Y (47,XYY; 47,XXX; 47,XXY; monosomia X), con un’efficienza di rilevamento delle aneuploidie dei cromosomi X e Y variabile tra il 60 e il 99%.

Il NIPT può occasionalmente non fornire un risultato, per ragioni diverse, ad esempio per problemi collegati al trasporto dei campioni, per l’assenza del DNA fetale nel campione ematico materno o per altre cause.

Il campione di sangue sarà spedito a [indicare presso quale centro verrà inviato il campione, con particolare riferimento all’invio all’estero] Laboratorio Toma Busto Arsizio che si farà carico di eseguire il test e di comunicarne il risultato a Dott. Grisolia

Io sottoscritto dichiaro di aver compreso quanto sopra riportato, in particolare che:

- Il NIPT non fornisce una diagnosi, ma misura la probabilità che il feto sia affetto da trisomia;
- è possibile che il cariotipo del feto NON corrisponda al risultato fornito dal test;
- l’analisi completa del cariotipo del feto può essere effettuata solo utilizzando una tecnica invasiva (villocentesi o amniocentesi);
- Firma della donna che ha richiesto il
- NIPT _____

- La mia firma sul presente modulo indica che ho letto, o che mi è stata letta e mi è stata spiegata, l’informativa di cui sopra, che ho compreso pienamente. Di conseguenza do il consenso all’esecuzione del:

TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE, T21, T18, T13

TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE T21, T18, T13 E ANALISI DEL SESSO FETALE

TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE, ANEUPLOIDIE X, Y E ANALISI DEL SESSO FETALE

- Ho avuto anche la possibilità di porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e il medico mi ha illustrato lo scopo, le implicazioni e i possibili rischi del test. Sono a conoscenza che, su richiesta, posso ottenere la consulenza di un genetista medico, prima di sottoscrivere questo consenso.
- Sono a conoscenza che in circa il 2% dei casi il test non è in grado di fornire un risultato per l’assenza del DNA fetale. In questo caso posso chiedere la ripetizione dell’esame o il rimborso del costo.

www.matherna.it/consulenza-pre-test

(link consulenza genetica)

In conformità con il Dlgs. 196/03, protezione dei dati a carattere personale, art. 32 della Costituzione e Legge 145/01, i dati personali identificativi e sanitari saranno inseriti in un'anagrafica di proprietà del Dott. Grisolia Gianpaolo e saranno utilizzati unicamente per prestare l'assistenza sanitaria richiesta, comunicare con la paziente, fatturare i servizi effettuati.

Luogo _____ Data _____

Firma della donna che ha richiesto il NIPT

Firma del Professionista che ha provveduto all'informativa e raccolto il consenso _____

Consenso Informato per gravidanza gemellare (dizigote)

Gentile Signora,

Il Test Prenatale Non Invasivo (NIPT) può essere eseguito sulle gravidanze dizigoti (2 gemelli), sia naturali che originate con una tecnica di procreazione medicalmente assistita. Nel secondo caso lei è tenuta a precisare la tecnica applicata.

L'esperienza relativa alla diagnosi prenatale non invasiva nelle gravidanze gemellari è significativamente più limitata rispetto a quella disponibile per le gravidanze singole.

La NIPT richiede il prelievo di 10-20 ml di sangue materno.

Nel 2% dei casi la frazione del DNA fetale nel plasma materno è insufficiente per l'analisi. Il tasso di rilevazione delle aneuploidie, cioè di anomalie di numero dei cromosomi, è simile a quello ottenuto nelle gravidanze singole, ma i dati clinici di validazione del test, in termini di sensibilità e specificità, sulle gravidanze dizigoti sono ancora limitati.

La possibilità di identificare la presenza di una trisomia (presenza di un cromosoma in più) attraverso il test si basa sull'analisi del DNA libero nel plasma materno (cfDNA), al quale contribuisce in parte il DNA della madre e in parte il DNA delle placente dei due feti (cffDNA). Il test NON distingue quale feto abbia eventualmente una probabilità elevata di patologia cromosomica. Il test NON fornisce informazioni sul sesso dei feti. Nel caso in cui il test evidenzia una probabilità elevata di una anomalia cromosomica, l'interpretazione del risultato viene demandata alla consulenza genetica e ad eventuali successivi approfondimenti che utilizzano una tecnica diagnostica invasiva (villocentesi, amniocentesi), per i quali le sarà fornita una informazione specifica ai fini del consenso.

Il NIPT analizza il DNA libero del feto presente nel plasma materno e valuta la presenza di trisomia dei cromosomi 21, 18, 13 (T21, T18, T13) nelle gravidanze a partire dalla X settimana.

Il test analizza il DNA libero circolante nel sangue materno, che contiene una frazione di DNA fetale. Il risultato viene integrato con i dati relativi all'età della madre (o della donatrice) e all'età gestazionale, derivati dalle informazioni fornite con il modulo di richiesta di test. I test sono stati validati in gravidanze singole e doppie di almeno 10 settimane. I test non sono utilizzabili e non sono stati validati per lo screening delle gravidanze con più di due feti, per i casi di mosaicismo, per le aneuploidie cromosomiche parziali, per le traslocazioni o nei casi di aneuploidia materna, ovvero per altre anomalie genetiche a cui possono associarsi malformazioni e/o disabilità del nascituro.

Si stima che circa il 50% delle anomalie cromosomiche riscontrabili con l'amniocentesi riguardino le T21, T18, T13. L'analisi completa del cariotipo del feto è possibile solo utilizzando una tecnica invasiva (villocentesi o amniocentesi).

➤ La trisomia 21 (T21) è l'aneuploidia più frequente: consiste nella presenza di una copia in più del cromosoma 21 e si associa alla sindrome di Down.

➤ La trisomia 18 (T18) consiste in una copia in più del cromosoma 18 e si associa alla sindrome di Edwards.

➤ La trisomia 13 (T13) consiste in una copia in più del cromosoma 13 e si associa alla sindrome di Patau.

Il NIPT è un test di screening e pertanto misura la probabilità che nel feto sia presente una anomalia genetica, ma non è concepito per formulare una diagnosi conclusiva. Il test deve essere interpretato dal medico, nel contesto del quadro clinico complessivo della gravidanza.

La tecnica, per quanto sensibile, non identifica tutti i feti con trisomia.

Gli studi di validazione del NIPT hanno indicato per la T21, T18, T13 una specificità >99% e una sensibilità del 92-99%. Altri studi su gravidanze ad alto e basso rischio, con un'età media materna di 30 anni, hanno dimostrato una specificità del 99,9% ed una sensibilità del 99%.

La probabilità di un risultato falso negativo (cioè di non rilevare la presenza dell'anomalia genetica) è inferiore all'1%. Tuttavia, alcune gravidanze con feto trisomico possono fornire un risultato di "bassa probabilità" e non essere identificate. Questi casi possono essere diagnosticati solo con l'analisi diretta del cariotipo sui villi coriali o sugli amniociti.

www.matherna.it/consulenza-pre-test
(link consulenza genetica)

La probabilità di un risultato falso positivo (cioè che venga predetta la presenza di una anomalia genetica che di fatto non c'è) è inferiore a 0,1%. Perciò, raramente, alcune gravidanze con feto senza trisomia possono fornire un risultato di "alta probabilità". In questi casi il risultato del NIPT può essere verificato solo con la diagnosi invasiva (villocentesi o amniocentesi).

E' possibile che il test non fornisca risultati per varie ragioni (ad es. problemi nel trasporto dei campioni, assenza di materiale fetale nel campione prelevato dalla madre, altre cause).

Il campione di sangue sarà spedito a [indicare presso quale centro verrà inviato il campione, con particolare riferimento all'invio all'estero] Laboratorio Toma Busto Arsizio che eseguirà il test e che ne comunicherà il risultato al Dott. Gianpaolo Grisolia

Io sottoscritto dichiaro di avere compreso quanto sopra riportato, in particolare:

1. Il NIPT non fornisce una diagnosi, ma misura la probabilità che il feto sia affetto da trisomia;

2. è possibile che l'assetto cromosomico del feto non corrisponda al risultato fornito dal test;

3. l'analisi completa del cariotipo del feto è possibile solo utilizzando una tecnica invasiva (villocentesi o amniocentesi);

Firma della donna che ha richiesto il NIPT _____

La mia firma sul presente modulo indica che ho letto, o che mi è stata letta e mi è stata spiegata, l'informativa di cui sopra e che l'ho compresa pienamente. Di conseguenza do il consenso all'esecuzione del Test cffDNA (T13,T18,T21).

Ho avuto la possibilità di porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e il medico mi ha illustrato lo scopo, le implicazioni e i possibili rischi del test. Sono a conoscenza che, su richiesta, posso ottenere la consulenza di un genetista medico, prima di sottoscrivere questo consenso.

Sono a conoscenza che in circa il 2% dei casi il test non è in grado di fornire un risultato per l'assenza del DNA fetale.

In conformità con il Dlgs. 196/03, protezione dei dati a carattere personale, art. 32 della Costituzione e Legge 145/01, i dati personali identificativi e sanitari saranno inseriti in un'anagrafica di proprietà di Dott. Grisolia e saranno utilizzati unicamente per prestare l'assistenza sanitaria richiesta, comunicare con il paziente, fatturare i servizi effettuati.

Luogo _____ Data _____

Firma della donna che ha richiesto il NIPT _____

Firma del Professionista che ha provveduto all'informativa e raccolto il consenso _____