

 REGIONE TOSCANA			
<b>INFORMATIVA RELATIVA AL TEST PER LA DETERMINAZIONE DEL RISCHIO DI ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI 21, 18, 13 E DEI CROMOSOMI SESSUALI MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DEL DNA LIBERO CIRCOLANTE NEL PLASMA MATERNO (TEST NIPT)</b>			

Questa informativa ha lo scopo di illustrare le motivazioni di accesso alla determinazione del rischio di aneuploidie (alterazioni di numero del normale assetto cromosomico) dei cromosomi 21,18, 13 e dei cromosomi sessuali, basato sul DNA fetale circolante (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT) e le caratteristiche ed i limiti del test eseguito.

Il NIPT è un test con elevata sensibilità e specificità, per definire il rischio della Trisomia 21 (Sindrome di Down), della Trisomia 18 (sindrome di Edwards), della Trisomia 13 (Sindrome di Patau), delle trisomie dei cromosomi sessuali (XXY Sindrome di Klinefelter, XXX Sindrome Triplo X, XYY Sindrome di Jacobsen), della monosomia del cromosoma X (Sindrome di Turner) e analisi del sesso fetale. Il termine *trisomia* identifica una anomalia cromosomica che consiste nella presenza di tre, anziché di due, copie di un cromosoma (es. la Trisomia 21 che determina la Sindrome di Down). Il termine di *monosomia* identifica la presenza di uno, anziché di due copie di un cromosoma (es. Monosomia X Sindrome di Turner). Le trisomie più frequenti sono quelle a carico dei cromosomi 21, 18 e 13 che incidono tra il 50 e il 75% di tutte le patologie cromosomiche, la loro frequenza varia in rapporto all'età materna. La monosomia più frequente è a carico dei cromosomi sessuali.

## II NIPT:

- 1 è un test di valutazione del rischio pertanto non è sostitutivo dei test diagnostici (cariotipo fetale su villi coriali e liquido amniotico) e non è concepito per formulare una diagnosi conclusiva;
- 2 valuta il rischio di trisomia dei cromosomi 21, 18 e 13 e dei cromosomi sessuali (XXX, XXY e XYY) e di monosomia del cromosoma X;
- 3 identifica il sesso genetico fetale;
- 4 non dà informazioni su altre malattie genetiche e/o cromosomiche di cui può essere affetto il feto;
- 5 si esegue mediante un prelievo di sangue venoso (circa 10-15 ml) alla madre dalla 10<sup>+5ma</sup> settimana di gestazione ecograficamente determinata;
- 6 il test non si esegue nei casi di gravidanze gemellari o iniziate come tali;
- 7 l'esecuzione del test avviene mediante il sistema CE-IVD VeriSeq™ NIPT Solution presso la SOD Diagnostica Genetica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi.

Il NIPT viene eseguito mediante una tecnica di lettura del DNA nel plasma materno (sequenziamento massivo parallelo del DNA libero circolante). Il DNA libero circolante è costituito da una parte materna ed una parte fetale (Frazione Fetale, FF), che deriva da una porzione della placenta (il citotrofoblasto), che generalmente presenta le caratteristiche genetiche fetali. La FF nel plasma materno aumenta con l'epoca gestazionale ed è influenzata anche da una serie di fattori materni (ad esempio può essere diminuita dall'obesità, da alcune malattie materne di tipo autoimmune, da farmaci, ...). Secondo linee guida Ministeriali una FF inferiore al 4% non consente di fornire una risposta.

## Sensibilità e specificità del test

Il test presenta una sensibilità (capacità di identificare feti affetti) di:

- 99.9% per Trisomia 21
- 93.3% per Trisomia 18
- 99.9% per Trisomia 13
- 80% per Trisomia X (XXX)
- 99.9% per le altre aneuploidie (Monosomia X, XXY e XYY)
- 97% sesso genetico fetale

La specificità del test (capacità di identificare i feti non affetti) è 99%.



**INFORMATIVA RELATIVA AL TEST PER LA DETERMINAZIONE DEL RISCHIO  
DI ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI 21, 18, 13 E DEI CROMOSOMI SESSUALI  
MEDIANTE SEQUENZIAMENTO DEL DNA LIBERO CIRCOLANTE NEL PLASMA MATERNO (TEST NIPT)**

### Rischi e limiti del test

- Il test non comporta rischi per il feto o per la madre.
- Dati di letteratura indicano che il test ha un tasso di fallimenti (assenza di risultato/risultato non conclusivo e mancata risposta) inferiore a 1%. Il tasso di fallimento è legato, nella maggior parte dei casi alle caratteristiche del campione in esame (bassa FF, frazione fetale di DNA), oppure alle caratteristiche della metodica utilizzata.
- Circa il 2% dei campioni prelevati al termine del primo trimestre di gravidanza, ha una FF inferiore al 4%. In caso di FF inferiore al 4% non è possibile fornire la valutazione del rischio poiché il test non è attendibile. Sarà necessario ripetere il test su un nuovo prelievo, a distanza di almeno 7 giorni dal primo. Nella metà di questi casi la FF rimane insufficiente. Sarà quindi indicato eseguire una consulenza genetica e/o consulenza prenatale per valutare fattori materni o fetali in relazione alla bassa FF, e il successivo percorso clinico diagnostico.

I risultati falsi positivi nella maggior parte dei casi sono dovuti a:

- placenta e feto con cellule con caratteristiche genetiche diverse (mosaicismi feto-placentari);
- presenza di cellule con caratteristiche genetiche diverse nella madre (mosaicismi cromosomici costituzionali);
- alcune malattie della madre (note e non note);
- una gravidanza avviata come gemellare con perdita di uno dei feti (placenta evanescente o “vanishing twin”).

### E' necessario sapere che:

- In alcuni casi occorre la valutazione dell'assetto cromosomico nella madre e/o nel padre, o altri esami ematochimici o visite specialistiche.
- Un risultato di basso rischio non assicura l'assenza di patologia.
- Nel caso di un risultato di alto rischio è opportuna una consulenza specialistica con un genetista medico o con uno specialista in ginecologia e ostetricia esperto in diagnosi prenatale
- Il test non fornisce indicazioni diagnostiche: solo l'esecuzione di accertamenti diagnostici quali villocentesi o amniocentesi consente attualmente di confermare o escludere con certezza in epoca prenatale una anomalia cromosomica del feto.
- Qualora lei decidesse di non eseguire il test NIPT utilizzato nel percorso nascita regionale, ritenendo esaustiva la valutazione del rischio ricevuta, potrà decidere di non effettuare ulteriori indagini in relazione all'assetto cromosomico del feto. Potrà comunque decidere di effettuare un accertamento diagnostico invasivo, tenendo conto dei criteri di accesso definiti a livello regionale.

Riferimenti: - Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, Sezione I: “Linee-Guida Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT), Maggio 2015; -Società Italiana Genetica Umana, SIGU: “Documento di indirizzo sull'impiego di indagini prenatali non invasive”, Ed. Febbraio 2014.  
<https://support.illumina.com/documento numero 1000000031192 v02ITA>