



## SOSA Diagnosi Prenatale e dei Difetti Congeniti

Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer

Viale Pieraccini, 24 - 50139 Firenze

Tel. 0555662833

[diagnosiprenatale@meyer.it](mailto:diagnosiprenatale@meyer.it)

### INFORMAZIONI UTILI SULL'ANALISI DEL DNA FETALE NEL SANGUE MATERNO (NIPT)

L'analisi del DNA fetale nel sangue materno (NIPT) è un test di screening, **non diagnostico**, che analizza i frammenti di DNA libero circolante nel sangue materno, denominato fetal freeDNA o *cffDNA* derivante dal trofoblasto (la struttura cellulare che forma la placenta). Questi frammenti di DNA ricalcano, nella stragrande maggioranza dei casi, la composizione del DNA fetale. NIPT è un test di screening in grado di valutare il rischio del feto di essere portatore di anomalie cromosomiche. Rappresenta oggi il test di screening più sensibile per le anomalie cromosomiche più comuni: trisomia 21 (sindrome di Down), trisomia 18 e trisomia 13 che rappresentano la maggioranza delle anomalie cromosomiche evidenziate in epoca prenatale all'amniocentesi o villocentesi (fino al 70%). Lo screening combinato (translucenza e prelievo di sangue) permette infatti di identificare circa il 90% dei feti affetti da Down, trisomia 18 o 13 con una percentuale di falsi positivi 7-8% (questo significa che 1 donna su 14 risulterà positiva ma non avrà un'anomalia dei tre cromosomi). Il DNA fetale permette invece di identificare circa il 99% degli affetti da Down, trisomia 18 o 13 con una percentuale di falsi positivi estremamente bassa inferiore allo 0,1% (70-80 volte inferiore allo screening combinato). Questo test deve essere sempre preceduto da un esame ecografico al fine di escludere la presenza di anomalie fetali o translucenza elevata che richiedono un esame invasivo.

Sia il test combinato che il DNA sono comunque dei test di screening e non sono sostitutivi della diagnosi invasiva. È assolutamente riconosciuto dalla scienza medica e dalle linee guida che la diagnosi di certezza è fornita esclusivamente dagli esami invasivi (Amniocentesi e Villocentesi).

Il NIPT richiede il prelievo di circa 10 ml di sangue materno. Il test può essere eseguito a partire dalla 10a settimana sia in caso di gravidanze singole che gemellari bigemine, ottenute sia mediante concepimento naturale che con tecniche di procreazione medicalmente assistita, omologhe o eterologhe. Nelle gravidanze che sono iniziate come gemellari seguite dall'aborto di un feto potrebbe però essere presente nel sangue materno anche il DNA fetale libero del feto abortito. Ciò potrebbe interferire sulla qualità dei risultati, determinando risultati falsi positivi nel caso in cui il feto abortito presentasse una anomalia cromosomica.

Il test non è in grado di evidenziare riarrangiamenti cromosomici bilanciati, mosaicismi cromosomici fetali e/o placentari (cioè presenza di due linee cellulari con differente assetto cromosomico), mutazioni puntiformi, difetti di metilazione, poliploidie, presenza della maggior parte delle malattie genetiche ereditarie a trasmissione mendeliana.

I tempi di risposta sono compresi a seconda del test prescelto tra i 3 e i 5 giorni lavorativi.

Benché NIPT sia eseguito attraverso l'uso delle più innovative tecnologie molecolari, è possibile che l'indagine non dia un risultato conclusivo e debba essere ripetuta. Ciò avviene in circa l'1% dei casi.

Un risultato normale del test riduce notevolmente la possibilità che il feto abbia un'anomalia cromosomica a livello dei cromosomi esaminati, ma non può garantire che i cromosomi siano effettivamente normali o che il feto sia sano.

Nel caso in cui il test suggerisca la presenza di un'anomalia cromosomica, l'interpretazione del risultato è 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.

Esistono 6 livelli di approfondimento del NIPT

**DNA fetale 3 cromosomi** indaga esclusivamente sulle forme più comuni di anomalia cromosomica, ovvero la **sindrome di Down** (Trisomia del cromosoma 21), la 18 o **sindrome di Edwards** e la 13 o **sindrome di Patau** e comprende la determinazione del sesso (opzionale). Questo test permette di identificare il 97-99% degli affetti da Down, trisomia 18 o 13 con una percentuale di falsi positivi estremamente bassa inferiore all'0,1%.

**DNA fetale 5 cromosomi** indaga sulle 3 principali aneuploidie cromosomiche fetali correlate ai cromosomi 21, 18, 13 e dei cromosomi sessuali X,Y e comprende la determinazione del sesso (opzionale). Ogni individuo presenta 2 copie di ciascun cromosoma e con il termine aneuploidie si intendono anomalie numeriche dei cromosomi. Con il termine TRISOMIA si intende che, per quel determinato cromosoma, si osservano 3 copie, anziché 2, di quel cromosoma. Con il termine MONOSOMIA si intende che, per quel determinato cromosoma, si osserva 1 copia, anziché 2, di quel cromosoma. Le aneuploidie studiate da questo test sono le più importanti, e comuni, che possono interessare il feto (rappresentano circa l'83% delle anomalie cromosomiche fetali evidenziabili in epoca prenatale).

**Trisomia del cromosoma 21**, è l'aneuploidia più comune e si riferisce alla presenza di una copia in più del cromosoma 21. Questa sindrome è conosciuta come sindrome di Down e rappresenta, con una incidenza di circa 1/650 nati, la forma più comune di ritardo mentale;

**Trisomia del cromosoma 18**, è la seconda aneuploidia più comune e si riferisce alla presenza di una copia in più del cromosoma 18. Questa sindrome è conosciuta come sindrome di Edwards ed è associata ad un elevato rischio di abortività. La sua incidenza si stima sia presente in circa 1/5000 nati.

**Trisomia del cromosoma 13**, è causata da una copia in più del cromosoma 13 ed è nota anche come sindrome di Patau. È associata ad una elevata abortività; i neonati presentano diverse condizioni patologiche che sono spesso causa di decessi durante l'infanzia. Si stima abbia una incidenza di circa 1/16000 nati.

**Aneuploidie dei cromosomi sessuali**, sono anomalie che interessano i cromosomi sessuali X e Y. La più comune di questa classe di aneuploidie è la Sindrome di Turner o Monosomia legata al cromosoma X che colpisce le donne in cui è presente una sola copia del cromosoma X ed ha una incidenza di circa 1/2700 nati. Altre aneuploidie riscontrabili con il FetalDNA sono la Trisomia del cromosoma X(XXX), la Sindrome di Klinefelter e la Sindrome di Jacobs (XYY).

Il test permette di evidenziare circa il 90/95% dei feti affetti da aneuploidie dei cromosomi sessuali

**DNA fetale Cariotipo** rappresenta una NIPT di recente introduzione (genome-wide cfDNA), che indaga, sempre come screening, oltre che sulle alterazioni cromosomiche riportate precedentemente (alterazioni numeriche del cromosoma 13, 18, 21, cromosomi sessuali X e Y) anche su altre alterazioni numeriche e di

struttura di tutti gli altri cromosomi. In altri termini ricerca la presenza di un alterato numero o struttura al di sopra di una certa dimensione di tutti i 23 cromosomi relativi al cariotipo fetale.

In base ai dati pubblicati in letteratura questo esame può identificare con elevata sensibilità anomalie cromosomiche numeriche e strutturali diverse da quelle identificabili dall'esame standard su 5 cromosomi, con una bassa percentuale di falsi positivi di circa lo 0,2-0,3%. Questo esame permetterebbe di identificare circa il 10% di anomalie cromosomiche in più rispetto al test standard (Fiorentino F. *Prenatal Diagnosis* 2017).

**DNA fetale microdelezioni/microduplicazioni** screening che consente di ottenere informazioni sulla presenza nel feto di alcune delle più comuni sindromi da microdelezione/microduplicazione. Il termine microdelezione/microduplicazioni si riferisce ad anomalie caratterizzate dall'assenza di un tratto cromosomico di piccole dimensioni con conseguente perdita di informazione genica (microdelezioni) o dall'aggiunta di materiale genomico sovrannumerario (microduplicazioni). Entrambe le condizioni causano patologie con quadri clinici e fenotipici complessi e variabili dipendenti dal cromosoma coinvolto, dalla regione cromosomica interessata e dalle dimensioni della microdelezione stessa.

E' importante sottolineare che la NIPT non permette alcuna certezza diagnostica. Tali diagnosi, infatti, NON sono possibili con nessuna NIPT esistente. **Le linee guida italiane e internazionali prevedono che tali problematiche possano essere individuate esclusivamente dalla diagnosi prenatale invasiva, Amnio o Villocentesi, eseguendo uno studio specifico con Microarrays.**

**Screening non invasivo di alcune malattie genetiche fetali** eseguito in aggiunta al test del DNA sul cariotipo fetale permette di effettuare lo screening di 4 malattie ereditarie (fibrosi cistica, Beta talassemia, anemia falciforme e sordità ereditaria tipo 1A e 1B) e di 44 malattie genetiche non trasmesse dai genitori ed insorte in modo casuale nel feto (alcune displasie scheletriche, craniostenosi, alcune mutazioni delle RASopatie e altre malattie sindromiche indicate nel consenso all'esame). Il test non è diagnostico e non è sostitutivo della diagnosi invasiva. Se positivo indica un alto rischio per la malattia genetica investigata e richiede una consulenza genetica. Un test negativo riduce la possibilità che il feto abbia le malattie genetiche investigate ma non può garantire che il feto non sia affetto.

La Regione Toscana offre la possibilità di eseguire a tariffa ridotta un test a bassa copertura su 5 cromosomi alle gestanti residenti con un rischio allo screening combinato compreso tra 1:2 e 1:1000. I test più approfonditi o nelle gestanti a basso rischio sono a carico della gestante.

Per informazioni contattare la Diagnosi Prenatale dell'AOU Meyer.