

S.C. Ginecologia e Ostetricia

SCREENING E DIAGNOSI DELLE ANOMALIE CROMOSOMICHE FETALI

Informazioni per la paziente

Circa il 5% dei bambini nasce con una malattia congenita, ovvero una patologia che viene determinata durante il concepimento o durante lo sviluppo embrio-fetale e causa anomalie malformative, funzionali o metaboliche. Ad oggi sono state identificate migliaia di malattie congenite, alcune sono evidenti sin dalla nascita altre invece possono essere asintomatiche per diversi anni. Le malattie congenite possono essere causate da fattori genetici, ambientali o avere una causa multifattoriale. Per molte di queste patologie non è possibile formulare una diagnosi nel corso della gravidanza.

Le patologie cromosomiche sono responsabili del 15% delle anomalie congenite maggiori diagnosticate entro il primo anno di vita e rappresentano la causa del 25% dei decessi perinatali dovuti ad anomalie congenite.

La sindrome di Down (trisomia 21, **ossia** presenza di tre, anziché di due copie del cromosoma 21) rappresenta circa il 50% di tutte le patologie cromosomiche.

Ogni donna, indipendentemente dalla sua età, ha un rischio di partorire un bambino affetto da questa anomalia cromosomica e questo rischio aumenta con l'aumentare dell'età materna (vedi tabella a fianco).

Età materna (anni)	Rischio di trisomia 21 a termine di gravidanza
20	1:1527
25	1:1352
30	1:895
31	1:776
32	1:659
33	1:547
34	1:446
35	1:356
36	1:280
37	1:218
38	1:167
39	1:128
40	1:97
41	1:73
42	1:55

DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

L'unico modo per sapere con certezza prima della nascita se il feto è affetto da un'anomalia cromosomica è quello di effettuare un'indagine invasiva come il prelievo dei villi coriali (villocentesi, CVS) o l'amniocentesi. Queste procedure hanno un rischio di causare un aborto dello 0.5-1% circa.

Il Servizio Sanitario Nazionale italiano consente l'esecuzione di esami diagnostici invasivi come CVS e amniocentesi senza partecipazione alla spesa sanitaria (esenzione da ticket) solo alle donne che hanno un rischio di base di avere un figlio affetto da patologia cromosomica più alto, ad esempio quelle che hanno 35 anni o più al momento del parto, o a

cui è stata diagnosticata una malformazione fetale o che hanno un alto rischio stimato da un test di screening.

Fermo restando questa scelta di politica sanitaria, *tutte* le coppie, informate dei rischi, possono decidere di eseguire un'indagine diagnostica invasiva se vogliono escludere con certezza che il feto abbia un'anomalia cromosomica e non accettano nessun margine di rischio, seppur minimo, che la diagnosi avvenga solo dopo la nascita.

Le malattie cromosomiche non possono essere curate mediante interventi terapeutici in utero, pertanto la diagnosi di queste condizioni durante la gravidanza ha l'unico scopo di consentire l'opzione di interrompere la gravidanza (nei termini consentiti dalla legge) o di prepararsi ad accogliere il bambino malato nella propria vita prima della sua nascita.

TEST di SCREENING

Gli esami di screening hanno lo scopo di individuare i soggetti a rischio di avere una patologia. **Non forniscono una diagnosi di certezza**, ma stimano il rischio individuale (ossia calcolano la probabilità statistica) di essere affetti da una determinata condizione, nello specifico la trisomia 21.

I test di screening sono uno strumento utile qualora i futuri genitori vogliano avere un'idea di quanto è il loro rischio di avere un bambino con la sindrome di Down (più precisamente rispetto al calcolo fatto solo in base all'età materna), prima di decidere se esporsi o meno al rischio di esami diagnostici invasivi.

Esistono due tipi di test di screening per le anomalie cromosomiche fetali: il test combinato e il Test Prenatale Non Invasivo (NIPT) che si basa sulla presenza di DNA fetale nel sangue materno.

TEST COMBINATO

Consiste in un esame biochimico sul sangue materno (detto bi-test) associato alla misurazione ecografica della translucenza nucale del feto tra 11 e 13 settimane gestazionali.



Con il **Bi-test** si misura la concentrazione di 2 proteine prodotte dalla placenta (free β HCG e PAPP-A), mentre la translucenza nucale è una piccola raccolta di liquido localizzata nella parte posteriore del collo del feto, visibile in ecografia alla fine del I trimestre di gravidanza.

Un aumento dello spessore della translucenza nucale si associa ad un rischio aumentato di anomalie cromosomiche. Quando lo spessore è molto aumentato si deve considerare anche un maggior rischio di patologie malformative (ad

esempio del cuore fetale), alcune delle quali possono essere diagnosticate solo più avanti nel corso della gravidanza. La sola valutazione ecografica della translucenza nucale consente di identificare circa il 70% dei feti con sindrome di Down.

I valori di rischio ottenuti combinando ecografia e Bi-test danno una migliore stima del rischio di patologia cromosomica fetale rispetto al singolo esame. Se si esegue un esame invasivo diagnostico solo quando il test combinato fornisce un risultato di "alto rischio" (definito come probabilità di sindrome di Down maggiore o uguale a 1 su 250), **si identificano circa l'85% dei feti affetti**.

Come tutti i test di screening, anche il test combinato ha falsi positivi (risulta un alto rischio ma il feto in realtà non ha la trisomia 21) o falsi negativi (risulta un basso rischio ma il feto in realtà ha la trisomia 21). Il 5% dei feti senza trisomia 21 viene classificato come “alto rischio” (e verrà “inutilmente” sottoposto a procedura invasiva) e il 15% dei feti con trisomia 21 viene identificato come “basso rischio” (e potrà quindi non essere diagnosticato). **Il valore predittivo positivo (probabilità di trovare realmente la patologia se il test indica un rischio alto) è del 7-10%.**

TEST PRENATALE NON INVASIVO (NIPT) basato sul DNA fetale

Questo test cerca di identificare la presenza di feti con trisomia dei cromosomi 21,18, 13 a partire dalla 10 settimana gestazionale; tali trisomie rappresentano circa il 70% di tutte le anomalie cromosomiche.

Il test analizza direttamente il DNA fetale (più precisamente frammenti di DNA libero che provengono dalle cellule placentari) nel sangue materno. A differenza dell'amniocentesi o villocentesi, il NIPT **non** fornisce una diagnosi conclusiva né analizza tutti i cromosomi fetali.

E' un test di screening, perciò misura la probabilità che ci siano alcune anomalie cromosomiche. Rispetto al test combinato presenta maggiore sensibilità per la trisomia 21 (**individua il 99% o più dei feti affetti**), ha un minor tasso di falsi positivi (meno di 1 feto su 1.000 verrà “inutilmente” sottoposto a procedura invasiva) e un migliore **valore predittivo positivo (probabilità di trovare realmente la patologia se il test indica un'alta probabilità), pari mediamente all'80%** (più basso se l'età materna è <35 anni). Un risultato di “alta probabilità” deve sempre essere verificato con la diagnosi invasiva. Anche il NIPT può dare un risultato falso negativo (risulta un basso rischio ma il feto in realtà ha la trisomia 21): questo accade in meno dell'1% dei casi).

Il NIPT può anche individuare anomalie numeriche dei cromosomi sessuali, ma l'efficienza di rilevamento delle aneuploidie dei cromosomi X e Y è inferiore a quella della sindrome di Down (variabile tra il 60 e il 99%).

Il NIPT può occasionalmente non fornire un risultato, ad esempio per insufficiente quantità di DNA fetale nel campione ematico materno (circa 2% dei casi) o per altri motivi: in questo caso si effettuerà una consulenza per valutare l'iter successivo.

Sebbene il test sia tecnicamente fattibile a partire dalla 10 settimana, è consigliabile posticiparne l'esecuzione dopo aver eseguito l'ecografia di screening del I trimestre (11-13 settimane), in modo da escludere anomalie strutturali del feto che indirizzerebbero verso un esame diagnostico invasivo. E' possibile eseguire la consulenza con un genetista medico, prima di decidere se effettuare questo test. Il laboratorio che effettuerà il test richiederà di sottoscrivere un consenso informato dettagliato e specifico per il NIPT.

La tabella che segue ha lo scopo di aiutare le coppie nella scelta tra le differenti opzioni per lo screening o la diagnosi di malattie cromosomiche fetali, illustrandone le principali caratteristiche, rischi e benefici. Informazioni più dettagliate verranno fornite prima di eseguire ciascuno degli esami/test prescelti.

Si specifica che l'esecuzione di screening o esami diagnostici per le malattie cromosomiche fetali è assolutamente opzionale: i futuri genitori possono liberamente decidere di non effettuare nessuno di questi test/procedure.

	Test su DNA fetale	BI-TEST (associato alla misura ecografica della traslucenza nucale)	VILLOCENTESI (CVS) o AMNIOCENTESI
Quando	Dopo 10 settimane	11-13 settimane	CVS: 10-12 settimane Amniocentesi: 15-16 settimane
Per chi	Tutte le donne che lo desiderano	Tutte le donne che lo desiderano	A carico del SSN (esenzione ticket) solo se età > 35 anni, rischio elevato allo screening o altri fattori di rischio presenti.
Come si esegue	Prelievo di sangue materno	Prelievo di sangue materno	Procedura invasiva (puntura transaddominale sotto guida ecografica)
Rischi	Nessuno	Nessuno	Rischio di aborto : • CVS: 1/100–1/200 • Amniocentesi: 1/200 –1/500
Feti con sindrome di Down individuati	>99%	85%	>99.99%
Falsi-positivi (“falso allarme”)	<1%	5%	<1%
Potenzialità di dare altre informazioni	Trisomia 18 – 99% Trisomia 13 – 79-92% Anomalie dei cromosomi sessuali	Trisomia 18 – 80-95% Alcune anomalie dei cromosomi sessuali	Anomalie numeriche o strutturali di tutti i cromosomi – 99.99%
Tempo necessario per avere l'esito	3-10 gg (dipende dal laboratorio)	3-7 giorni (dipende dal laboratorio)	CVS: - esame diretto in 5-8 gg - esame colturale fino a 3 settimane Amniocentesi: fino a 3 settimane
Come viene riportato l'esito	Positivo/negativo per le trisomie ricercate. Alcuni laboratori indicano un indice di rischio.	Rischio calcolato sulla base dell'esame biochimico + età materna + misura traslucenza nucale	Cariotipo fetale normale o anomalo
Cosa si fa se l'esito è: - anomalo - non conclusivo	Amniocentesi (ev. CVS)/ecografia Tasso: 0.5-4% (> nelle obese) Ripetizione o CVS/amniocentesi	CVS/ amniocentesi/ecografia Tasso: <1% Generalmente ripetizione	Consulenza genetica/ostetrica Tasso: <1-3% Ripetizione di procedura invasiva
Gravidanze gemellari	Previa consulenza	Validato (minor sensibilità)	Possibile anche per gravidanze trigemine
Costi (indicativi)	Indicativamente 600-800 €	Indicativamente 50-100 € per l'analisi di laboratorio	In struttura pubblica esente da pagamento del ticket solo se fattori di rischio presenti



S.C. Ginecologia e Ostetricia

CONSENSO INFORMATO

Si consegna alla Sig.ra

Cognome _____ **Nome** _____

l' informativa sui test di screening e sulle metodiche invasive di diagnosi prenatale per le anomalie cromosomiche fetali, al fine di aiutare la paziente ad effettuare una scelta consapevole in questo ambito. Diamo piena disponibilità a rispondere alle domande formulate dalla paziente o a fornire ulteriori spiegazioni.

Firma del medico Data

La sottoscritta nata il
dichiaro di aver ricevuto, letto e compreso l' informativa consegnatami.

Da quanto letto e dalle spiegazioni fornitemi dal Ginecologo dichiaro di aver compreso limiti, vantaggi e svantaggi delle indagini invasive e non di diagnosi prenatale.

Dichiaro pertanto consapevolmente di :

- ☐ Volermi sottoporre a diagnosi prenatale invasiva (villocentesi, amniocentesi)
- ☐ Volermi sottoporre al test combinato, indipendentemente dal mio rischio per età
- ☐ Non volermi sottoporre ad alcun test di screening o accertamento di diagnosi prenatale invasiva per la ricerca di anomalie cromosomiche fetali, pur consapevole del rischio statistico di patologia cromosomica associato alla gravidanza in corso
- ☐ Volermi sottoporre al test della ricerca del DNA fetale su sangue materno

Firma della paziente Data.....