


<div>REGIONE TOSCANA</div> 	<div>LOGO AZIENDALE</div>	cod. az.	
		Revisione	
		Data	
		Pagina	
		Documento di riferimento	

INFORMATIVA 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

(NIPT, Non Invasive Prenatal Testing - gravidanze singole e gravidanze bigemine)

Questa informativa ha lo scopo di illustrare le caratteristiche e i limiti del test prenatale non invasivo NIPT, che ha elevata sensibilità e specificità nel determinare, mediante sequenziamento del DNA libero circolante nel plasma materno, il rischio nel feto di alcune specifiche aneuploidie (alterazioni di numero del normale assetto cromosomico):

- aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21 e sessuali nelle gravidanze singole;
- aneuploidie dei cromosomi 13, 18, 21 nelle gravidanze bigemine.

Il test è validato esclusivamente per le gravidanze singole e per quelle bigemine.

Ogni cellula contiene 46 cromosomi (23 coppie), distinte in 22 coppie di autosomi più due cromosomi sessuali (nella femmina XX, nel maschio XY). Le **aneuploidie** sono alterazioni di numero del normale assetto cromosomico (cariotipo). Quando per una delle coppie è presente un cromosoma addizionale si parla di **trisomia** (es. tre cromosomi 21, trisomia 21 che determina la Sindrome di Down). Il termine **monosomia** indica la mancanza di un cromosoma per una delle coppie (es. mancanza di uno dei cromosomi sessuali, 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 monosomia più frequente è a carico dei cromosomi sessuali

## II NIPT:


- è un test di screening per la valutazione del rischio, pertanto, non è sostitutivo dei test diagnostici (cariotipo fetale su villo coriale e liquido amniotico) e non è concepito per formulare una diagnosi;
- valuta il rischio di trisomia/monosomia dei cromosomi 13, 18 e 21 nelle gravidanze singole e in quelle bigemine;
- nelle gravidanze singole identifica il sesso genetico fetale e il rischio di monosomie/trisomie dei cromosomi sessuali;
- nelle gravidanze bigemine identifica l'eventuale presenza del cromosoma Y ma non è in grado di definire il sesso genetico dei feti, né il rischio di aneuploidie dei cromosomi sessuali;
- non dà informazioni su malattie genetiche diverse da quelle che coinvolgono il numero dei cromosomi oggetto dell'indagine (ad esempio, con questo test, non è possibile indagare malattie monogeniche dovute ad alterazioni di un singolo gene);
- si effettua su un prelievo di sangue venoso (circa 10-15 ml) della gestante a partire dalla 10+5 settimana di gestazione ecograficamente determinata;
- viene eseguito mediante il sistema CE-IVD VeriSeq™ NIPT Solution versione 2 presso la SOD Diagnostica Genetica dell'AOU Careggi.

Da un punto di vista tecnico, il NIPT si esegue mediante il sequenziamento del DNA libero circolante nel plasma materno. In una donna in gravidanza, il DNA libero circolante è una miscela di DNA materno e fetale derivante da quella parte della placenta (il citotrofoblasto) che generalmente è rappresentativa delle caratteristiche genetiche del feto. La percentuale di DNA fetale rispetto al DNA totale circolante è la frazione fetale, FF. Il valore di FF viene calcolato come parte integrante del test ed è un parametro molto importante: l'affidabilità del risultato è strettamente dipendente dal livello della FF.

La FF considerata adeguata alla stima del rischio delle aneuploidie è  $\geq 4\%$  per le gravidanze singole e  $\geq 8\%$  per le gemellari.

### Sensibilità e specificità del test

Di seguito sono riportate le caratteristiche di performance del test VeriSeq™ NIPT Solution versione 2 dichiarate dal produttore.

<div>REGIONE TOSCANA</div> 	LOGO AZIENDALE	cod. az.	
		Revisione	
		Data	
		Pagina	
		Documento di riferimento	
<div>INFORMATIVA 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 (NIPT, Non Invasive Prenatal Testing - gravidanze singole e gravidanze bigemine)</div>			

### ***Gravidanze singole***

Per le trisomie 21, 18 e 13 il test presenta una sensibilità (capacità di identificare feti affetti) ed una specificità (capacità di identificare i feti non affetti) di oltre il 99%.

Per l'analisi dei cromosomi sessuali il test presenta una sensibilità e una specificità di oltre il 99% l'attribuzione del sesso genetico fetale e per le trisomie XXX e XXY, del 91% per la trisomia XYY e del 90% per la monosomia X.

### ***Gravidanze bigemine***

La sensibilità (capacità di identificare feti affetti) è del 99% per il cromosoma Y, del 96.4% per la trisomia 21, del 95.7% per la trisomia 18 e 93.6% per la trisomia 13; non è possibile attribuire il risultato identificato al singolo feto.

Il test presenta una specificità (capacità di identificare i feti non affetti) di oltre il 99% per le trisomie 21, 18 e 13 e per l'identificazione del cromosoma Y.

### **Rischi e limiti del test**

Il test non comporta rischi per il feto o per la madre.

Il test non dà informazioni su eventuali poliploidie (esempio triploidie, presenza di tre cromosomi per ogni tipo).

In una minima percentuale di casi (<1%), il test può fallire o fornire risultato non conclusivo; in questi casi non sarà valutabile la stima del rischio di aneuploidie.

Con una FF inferiore al 4% aumentano il rischio di un risultato falso negativo e il tasso di non-informatività del test (per approfondimenti: Linee Guida Ministeriali.

[https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2381](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2381) e Raccomandazioni Ministeriali [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=3097](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3097)).

Il valore di FF nel plasma materno dipende da alcune caratteristiche della gravidanza ed è influenzata da una serie di fattori sia materni che fetali (ad es. aumenta con l'epoca gestazionale, diminuisce in caso di obesità, di alcune malattie di tipo autoimmune o di assunzione di alcuni farmaci, valori di alcune sostanze endogene quali ad esempio i trigliceridi o emoglobina).


Col test utilizzato, nel caso di gravidanze gemellari non è possibile attribuire la FF al singolo feto, pertanto, per garantire un contributo sufficiente del DNA di ogni gemello la FF nelle gravidanze bicornali deve essere  $\geq$  all'8%.

In presenza di FF inferiore al 4% per le gravidanze singole, all'8% per le gemellari, o di fallimento, verrà proposta la ripetizione del prelievo. L'esecuzione di un secondo prelievo non garantisce comunque l'ottenimento di un risultato: i dati indicano che in questi casi dopo il secondo prelievo il 50% non ottiene una risposta.

Nelle gravidanze singole, in caso di  $FF \geq 3\%$  al secondo prelievo, sarà emesso un referto con la stima del rischio di aneuploidie cromosomiche che avrà sensibilità e specificità inferiori a quelle sopra riportate.

Le implicazioni dei risultati sopraelencati devono essere spiegate durante una consulenza genetica post-test per valutarne il significato in relazione al quadro ostetrico ed anamnestico.

Il test eseguito è un test di screening, pertanto:

<div>REGIONE TOSCANA</div> 	LOGO AZIENDALE	cod. az.	
		Revisione	
		Data	
		Pagina	
		Documento di riferimento	
<div>INFORMATIVA 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 (NIPT, Non Invasive Prenatal Testing - gravidanze singole e gravidanze bigemine)</div>			

- eventuali risultati di alto rischio necessitano di conferma mediante cariotipo su tessuto fetale (amniocentesi/villocentesi);
- non è esente da risultati falso positivi (cioè, casi che risultano ad alto rischio secondo il NIPT, ma non sono confermati alla diagnosi prenatale invasiva);
- non è esente da risultati falso negativi (cioè, casi che risultano a basso rischio secondo il NIPT, ma per i quali si identifica una aneuploidia all’esecuzione della diagnosi prenatale invasiva o alla nascita);
- non è esente da risultati che portano a discrepanze tra sesso genetico fetale e sesso ecografico.

L’attendibilità del test potrebbe essere influenzata da alcuni fattori, sia materni che fetali, tra i quali:

- placenta con assetto cromosomico diverso rispetto al feto (mosaicismi feto-placentari);
- linee cellulari con due o più cariotipi diversi nella gestante (mosaicismi cromosomici costituzionali materni);
- malattie oncologiche (anche non diagnosticate), trasfusioni di sangue, trapianto d’organo, interventi chirurgici, immunoterapia o terapie con cellule staminali nella gestante;
- gravidanza iniziata come gemellare con perdita precoce di uno dei feti (vanishing twin).

**È importante sapere che:**

- in caso di risultato di alto rischio è necessaria una consulenza con un genetista medico o con uno specialista in ginecologia e ostetricia esperto in diagnosi prenatale;
- il test potrebbe far emergere, in maniera accidentale, delle notizie inattese ossia non correlate allo scopo per cui è stato eseguito;
- il test non fornisce indicazioni diagnostiche: solo l’esecuzione di villocentesi o amniocentesi consente di confermare o escludere, in epoca prenatale, un’anomalia cromosomica attraverso la ricostruzione del cariotipo fetale;
- in alcuni casi può essere necessaria la valutazione del cariotipo nella madre e/o nel padre, l’esecuzione di altri esami ematochimici o di visite specialistiche.

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.

<div>Attestazione di presa visione lettura e comprensione dell’informativa</div> <div>Nome e Cognome della paziente o di altro soggetto legittimato</div> <div>.....</div> <div>.....</div> <div>Firma della paziente o di altro soggetto legittimato .....</div> <div>.....</div>
--

Firma del Professionista Sanitario  
.....

Data .....

