

INFORMATIVA DIAGNOSI PRENATALE

La diagnosi prenatale si occupa di monitorare alcuni aspetti della salute e del benessere del feto mediante l'utilizzo di indagini di laboratorio e strumentali, invasive e non invasive.

Le patologie fetali possono essere di ORIGINE GENETICA (anomalie del patrimonio genetico -DNA-) o di ORIGINE NON GENETICA (come, ad esempio, le malformazioni congenite).

Il rischio riproduttivo, inteso come la probabilità che il proprio figlio abbia un difetto congenito, cioè presente alla nascita, riguarda tutte le coppie.

In generale, la probabilità di avere un bambino con un problema congenito è di circa il 3-5%.

Queste anomalie congenite comprendono le malformazioni del feto (2-3%), le alterazioni genetiche a carico dei cromosomi (circa 1%) o di uno o più geni (<1% circa). Negli altri casi sono comprese condizioni differenti, come ad esempio le malattie infettive o il ritardo di crescita intrauterino.

LE MALATTIE GENETICHE

Le malattie genetiche sono patologie che derivano da **alterazioni a carico del patrimonio genetico** di una persona e possono interessare i cromosomi o i geni.

Le patologie genetiche più frequenti sono le ANOMALIE DEI CROMOSOMI (aneuploidie), che sono conseguenti a un errore nel loro numero o nella loro struttura.

Tra le anomalie del numero dei cromosomi quella più frequente nella popolazione è la TRISOMIA 21, o sindrome di Down, caratterizzata da un cromosoma 21 in più (circa 1 neonato su 800) e si associa a ritardo mentale e malformazioni congenite (es. anomalie cardiache).

Altre anomalie riscontrabili, sebbene più rare, comprendono la TRISOMIA 13 (o sindrome di Patau), la TRISOMIA 18 (o sindrome di Edwards), entrambe caratterizzate dalla presenza di un cromosoma sovrannumerario, e le ANOMALIE DEI CROMOSOMI SESSUALI (eccesso o difetto dei cromosomi che determinano il sesso).

L'assetto dei cromosomi, numero e struttura, è definito CARIOTIPO. Tramite lo studio del cariotipo è possibile, quindi, ricercare la presenza di anomalie a carico dei cromosomi, nel numero o nella forma.

INDAGINI PRENATALI

È possibile offrire alla donna in gravidanza diverse opzioni di scelta per valutare la possibilità che il proprio feto presenti una anomalia dei cromosomi.

In particolare, gli esami prenatali che è possibile offrire alla coppia si distinguono in due gruppi:

1. **TEST NON INVASIVI O DI SCREENING** (test combinato e ricerca del DNA fetale in circolo)
Prevedono un esame del sangue e un esame ecografico, e sono pertanto considerati NON invasivi. NON sono diagnostici, ma probabilistici, danno cioè un risultato espresso in termini di rischio e non di certezza. Per questo motivo, qualora alterati (alto rischio), non indicano la presenza certa di una anomalia dei cromosomi ma solo una maggior probabilità rispetto alla popolazione generale; qualora fossero negativi (basso rischio), invece, non escludono completamente la possibilità di una anomalia sottostante non riconosciuta.
2. **TEST INVASIVI** (amniocentesi e villocentesi)
I test diagnostici sono esami invasivi che la raccolta di cellule di origine fetale (dal liquido amniotico o dalla placenta), consentono l'analisi diretta dei cromosomi (cariotipo fetale) e ci forniscono una diagnosi di anomalia cromosomica o di normalità.

È importante sottolineare che l'esecuzione di un test di screening o diagnostico non è mai obbligatorio, bensì frutto di una scelta personale e soggettivata, basata sia sulle informazioni ricevute che su opinioni personali.

TEST DI SCREENING

I test di screening sono esami non invasivi, innocui per la madre e per il feto. Vengono effettuati per individuare nella popolazione generale le donne che hanno una maggior probabilità di avere un feto affetto da anomalia dei cromosomi, distinguendo così gravidanze a BASSO RISCHIO e ad ALTO RISCHIO.

A chi proporre il test di screening?

Il test di screening è indicato per tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla loro età, che, dopo aver ricevuto l'informazione adeguata, ne facciano richiesta.

Il **TEST COMBINATO** è un esame che si basa sulla combinazione dell'età materna con dati ecografici (translucenza nucale) e biochimici (HCG frazione libera e PAPP-A).

La misura della translucenza nucale consiste nella misurazione dello spessore dei tessuti molli a livello della nuca del feto. La translucenza appare maggiore (ispessita) nei feti affetti da anomalie cromosomiche.

In associazione alla misura della translucenza nucale molti programmi di screening considerano anche la valutazione dell'osso nasale fetale. Il motivo è che nei feti affetti dalla sindrome di Down spesso l'osso nasale, nel I trimestre, non viene identificato. Per questo motivo, l'assenza dell'osso nasale aumenta il rischio che il feto sia affetto da sindrome di Down.

Attraverso queste valutazioni (età materna, dati ecografici e biochimici) si ottiene una **STIMA DEL RISCHIO** che il feto sia affetto da una delle tre principali trisomie: 21, 13 e 18. Nell'esito del test alla donna viene fornito un rischio a priori "pre-test" basato sulla sola età materna e uguale per tutte le donne della stessa età (ad esempio, a 20 anni il rischio che il feto sia affetto da sindrome di Down è circa 1:1.500, a 40 anni 1:95) e un rischio successivo "post-test" in cui vengono aggiunti anche i risultati della valutazione ecografica e biochimica (dal prelievo ematico materno). Quest'ultimo valore così ottenuto è IL RISCHIO INDIVIDUALE, specifico per quella paziente e per quella determinata gravidanza.

Periodo di esecuzione dell'esame: la valutazione ecografica deve essere eseguita tra la 11^a e la 13^a settimana di gravidanza, generalmente preceduta dal prelievo ematico.

Accuratezza del test combinato: la sensibilità del test è di circa il 90%; tale valore arriva a circa il 95% se si aggiunge anche la valutazione dell'osso nasale. Questo significa che il test combinato, è in grado di riconoscere circa il 95% dei feti affetti da sindrome di Down. La percentuale di falsi positivi (test risultati ad alto rischio, non confermati poi dai test diagnostici invasivi) è di circa il 5%.

Possibili esiti del test combinato: il risultato dell'esame non è diagnostico, ma viene espresso solo in termini di RISCHIO. È stato stabilito un valore soglia, un cut-off, per definire la popolazione ad alto rischio. Per convenzione questo valore è pari a 1:250 per la trisomia 21.

- TEST AD ALTO RISCHIO @ significa che il risultato dell'esame è un valore di rischio al di sopra del valore soglia di 1:250, in questo caso vi è indicazione ad eseguire accertamenti di diagnosi prenatale invasiva (villocentesi, amniocentesi) in regime di esenzione alla partecipazione alla spesa sanitaria. Si rammenta tuttavia che un risultato ad alto rischio non implica la certezza che il feto sia affetto da anomalia dei cromosomi, ma una maggior probabilità. L'unico modo per avere una diagnosi di certezza è, appunto, l'analisi del cariotipo fetale mediante esami invasivi.
- TEST A BASSO RISCHIO @ il risultato indica una bassa probabilità che il feto sia affetto da una delle principali trisomie indagate, per quanto ciò non sia escludibile in maniera assoluta, dal momento che esiste un rischio residuo, ineliminabile, che il feto sia affetto. In caso di test a basso rischio non vi è indicazione a procedere con ulteriori accertamenti.
- TRANSLUCENZA AUMENTATA @ in caso di esame a basso rischio ma con riscontro di translucenza nucale aumentata vi è indicazione a eseguire una consulenza con un medico esperto in diagnosi prenatale e con un genetista in centri di riferimento dal momento che la translucenza nucale aumentata è un marcatore ecografico di diverse anomalie cromosomiche, malformazioni congenite (ad esempio cardiache), sindromi genetiche, ecc.

Limiti del test combinato: questo esame stima solo le tre principali trisomie (21, 13 e 18) e non valuta il rischio di altre anomalie cromosomiche. Inoltre, essendo un esame di screening e non diagnostico, può dare falsi negativi (risultato falsamente rassicurante) o falsi positivi (risultato ad alto rischio non confermato poi dall'esame diagnostico).

Il test di **RICERCA DI DNA FETALE LIBERO SU SANGUE MATERNO** (NIPT - Non Invasive Prenatal Testing) è un test di screening che consiste in un normale prelievo di sangue materno e che si basa sul concetto che durante la gravidanza una quota di DNA fetale, in realtà di origine placentare, passa nel circolo materno (cffDNA). La quantità di DNA rilevabile in circolo costituisce una frazione variabile. È presente fin dalle prime settimane e aumenta con l'avanzare della gravidanza.

Il test è validato su un ampio campione per stimare il rischio che il feto sia affetto dalle più comuni anomalie cromosomiche (trisomia 21, 13 e 18) e, eventualmente, delle anomalie dei cromosomi sessuali. Tuttavia, alcune aziende propongono anche la ricerca allargata ad altre condizioni di anomalie genetiche (altri cromosomi, malattie monogeniche...). Ad esempio, i più frequenti propongono la ricerca di microdelezioni associate ad alcune sindromi (delezione 22q11.2 o sindrome di DiGeorge).

Periodo di esecuzione dell'esame: il test può essere eseguito a partire dalle 10 settimane di gravidanza; tuttavia, le principali linee guida scientifiche consigliano l'esecuzione di una ecografia prima dell'esame, possibilmente con la misurazione della translucenza nucale.

Per questo motivo si consiglia di eseguire il test tra la 11^a e la 13^a settimane di gravidanza, in concomitanza dell'ecografia del I trimestre, in maniera tale da evidenziare condizioni patologiche (malformazioni maggiori, aumento della translucenza, aborto spontaneo) che non rendono opportuna l'esecuzione dell'esame.

Attendibilità del NIPT: attualmente rappresenta il test di screening più attendibile, con una sensibilità superiore al 99% nel riconoscere i feti affetti da trisomia 21 e con un tasso di falsi positivi inferiore allo 0.1%.

Possibili esiti: l'esame può risultare positivo e in questo caso aumenta il rischio, sempre su base probabilistica, che il feto sia affetto da una anomalia dei cromosomi. Tale esito, essendo il NIPT un test di screening, deve essere poi confermato da un esame diagnostico invasivo.

In caso di esito negativo il rischio di anomalia cromosomica è basso, per cui il risultato deve essere considerato rassicurante, sebbene, si ricorda, sono possibili esiti falsamente normali.

TEST DIAGNOSTICI INVASIVI – VILLOCENTESI E AMNIOCENTESI

Le due principali indicazioni alla diagnosi prenatale invasiva sono:

- Rischio rilevato nel corso dell'attuale gravidanza (risultato alto rischio ai test di screening, malformazioni fetali maggiori);
- Rischio aumentato a priori a causa di una condizione genetica o biologica in uno o entrambi i genitori o nella famiglia.

La VILLOCENTESI consiste nell'aspirazione di una piccola quantità di tessuto placentare (villi coriali).

Viene eseguito solitamente tra le 11 e le 13 settimane di gravidanza.

La tecnica prevede, sempre sotto controllo ecografico, l'inserimento di un ago attraverso l'addome materno fino a raggiungere la placenta.

L'AMNIOCENTESI consiste nel prelievo di liquido amniotico, all'interno del quale si trovano cellule provenienti dal feto (cute, tratto gastrointestinale, respiratorio e urogenitale).

Viene generalmente eseguita dopo la 15^a settimana di gravidanza.

La tecnica prevede, sempre sotto controllo ecografico, l'inserimento di un ago attraverso l'addome materno fino a raggiungere il punto più idoneo attraverso cui aspirare una piccola quantità di liquido amniotico (generalmente 16-20 mL).

Entrambe le procedure vengono eseguite in regime ambulatoriale e, dopo un breve periodo di osservazione, la paziente può tornare al domicilio.

Quali sono i rischi associati a tali procedure?

- Aborto: la letteratura più recente ha molto ridimensionato il rischio di aborto dopo le procedure invasive rispetto a quanto ritenuto in passato. Tale rischio è quantificabile in circa lo 0,1-0,2% (quindi circa 1 su 500-1.000);
- I rischi materni, ad esempio di natura infettiva, sono molto rari;
- I rischi fetali dopo l'introduzione della guida ecografica sono praticamente inesistenti.

Table 1. Summary of the information provided during counselling describing the major difference between non-invasive prenatal testing (NIPT) and the chromosomal microarray (CMA) options

| | Diagnostic procedure + CMA | NIPT molecular test |
|---------------------------------|--|---|
| Procedure loss | 0.1–0.2% | 0% |
| Detection failure rate | Detect all Down syndrome Detect all trisomy 18 Detect all trisomy 13 Detect all Turner syndrome Detect all other sex chromosomal disorders | Detect 99.5% of Down syndrome, missed 0.5% (1:200) Detect 99% of trisomy 18, missed 1% (1:100) Detect 95% of trisomy 13, missed 5% (1:20) Detect 95% of Turner syndrome, missed 5% (1:20) Detect 95% of other sex chromosomal disorders, missed 5% (1:20) |
| Additional information | Can detect up to 100 of the less common chromosomal abnormalities, many of which cannot be detected by standard karyotyping Can fail to detect some low-level mosaics | No additional chromosomal abnormalities will be detected Can fail to detect some low-level mosaics |
| Reporting time | 5–7 working days | 5–7 working days |
| Failure rate | 0.01% of tests are non-reportable | Between 1 and 6% of tests are non-reportable |
| Subsequent antenatal management | Non-reportable: the option would be to have a repeat diagnostic procedure | Low risk: no further testing High risk: counselling plus invasive test to confirm Non-reportable: repeat NIPT or amniocentesis |