

NOTA INFORMATIVA

TEST PRENATALE NON INVASIVO (NIPT) PER LA DETERMINAZIONE DEL RISCHIO DI TRISOMIA 21, 18, 13 MEDIANTE ANALISI DEL DNA NEL PLASMA MATERNO

Gent.ma Signora,

nell'informarLa che nell'ambito del percorso di diagnosi prenatale della Regione Emilia-Romagna è stata inserita la determinazione del rischio di trisomia dei cromosomi 13, 18 e 21 mediante analisi del DNA fetale circolante nel sangue materno, desideriamo esporLe le caratteristiche ed i limiti del test proposto.

Il rischio di concepire un bambino con trisomia 21 (sindrome di Down), trisomia 18 (sindrome di Edwards) e trisomia 13 (sindrome di Patau), che rappresentano la maggioranza delle anomalie cromosomiche evidenziate in epoca prenatale con amniocentesi o villocentesi, varia in rapporto all'età materna.

Il plasma materno contiene una quota di DNA libero di origine materna e una quota di DNA libero proveniente dalla placenta del feto. Questo ha permesso di sviluppare Test Prenatali Non Invasivi (NIPT) basati su tecniche di genetica molecolare in grado di rilevare l'eventuale presenza di anomalie cromosomiche già dalla decima settimana di gestazione.

Il NIPT presenta una sensibilità (capacità di identificare i feti affetti) molto elevata (99% per le trisomie 21 e 13, 98% per la trisomia 18) con percentuali estremamente basse di risultati falsi positivi (meno dello 0,1%) (1).

La Regione Emilia-Romagna ha quindi deciso di offrire alle gestanti residenti sul proprio territorio, oppure assistite dal Servizio Sanitario Regionale-SSR (iscritte quindi nell'anagrafe regionale degli assistiti-ARA, incluse le donne iscritte come Straniere Temporaneamente Presenti - STP), oppure prese in carico dai servizi del SSR, l'esecuzione del NIPT per la valutazione del rischio della trisomia dei cromosomi 21, 18 e 13 al fine di garantire il più basso numero possibile di falsi positivi (evitando il ricorso all'esecuzione di test prenatali invasivi) e di falsi negativi (con mancate diagnosi di trisomia 21, trisomia 18 o trisomia 13).

Il test NIPT è un **test di screening di valutazione del rischio, non sostitutivo dei test diagnostici** (cariotipo fetale su villi coriali e liquido amniotico) e **non è concepito per formulare una diagnosi conclusiva. Pertanto, un risultato di basso rischio non assicura l'assenza di patologia, viceversa, un risultato di rischio aumentato non fornisce la certezza della presenza di una trisomia.**

A CHI È RIVOLTO

Il test NIPT è inserito nel percorso di valutazione del rischio prenatale, offerto a tutte le gestanti eleggibili residenti nella Regione Emilia-Romagna oppure assistite dal SSR (iscritte quindi nell'anagrafe regionale degli assistiti-ARA, incluse donne con STP), oppure prese in carico dai servizi del SSR.

Il test può essere eseguito a partire dalla decima settimana di gestazione, sia in caso di gravidanze ottenute mediante concepimento naturale che con tecniche di procreazione medicalmente assistita, omologa o eterologa. Il test può inoltre essere eseguito sia in caso di gravidanze singole che gemellari bigemine. In quest'ultimo caso, tuttavia, essendo il risultato del NIPT riferito al DNA fetale di entrambi i feti presenti, non è possibile distinguere la condizione del singolo feto. Perciò, **in presenza di risultato positivo il test non indica quale feto sia affetto.**

MODALITÀ DI ESECUZIONE

L'esecuzione dell'analisi richiede il prelievo di due provette di sangue materno, che viene eseguito presso il centro di raccolta indicato alle donne interessate dall'ostetrica o dal ginecologo di riferimento, i quali

provvedono a informare le gestanti in merito al test, a raccogliere il consenso informato e a formulare la necessaria richiesta. I campioni di sangue vengono quindi inviati al laboratorio di riferimento regionale presso l'Azienda USL di Bologna (Laboratorio Unico Metropolitano - LUM), dove sono centralizzate le analisi.

RISULTATI

Il referto relativo all'esecuzione del test NIPT sarà interpretato e illustrato dal professionista richiedente nel contesto del quadro clinico complessivo della gravidanza.

Nel caso di rischio aumentato è opportuna una consulenza specialistica con un genetista medico o ginecologo esperto in diagnosi prenatale, nel contesto della quale si offre alla gestante la possibilità di programmare approfondimenti diagnostici attraverso tecniche invasive (villocentesi, amniocentesi), per le quali sarà fornita una informazione specifica, ai fini del consenso al trattamento sanitario.

In presenza di test positivo, se non già contattata, è opportuno rivolgersi al centro di diagnosi prenatale di riferimento.

In alcuni casi, su indicazione dello specialista, può essere indicata l'esecuzione di ulteriori esami ematochimici, la valutazione dell'assetto cromosomico della madre e/o del padre, o visite specialistiche aggiuntive.

RISCHI E LIMITI DELL'ESAME

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

Il test NIPT è unicamente un test di screening per la valutazione del rischio che **non sostituisce la diagnosi invasiva** e non evita di effettuare le altre indagini cliniche, laboratoristiche e strumentali che fanno parte integrante del monitoraggio della gravidanza. Soltanto 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.

Nel caso in cui il feto fosse il risultato di un'unione consanguinea (cioè nel caso in cui ci sia un grado di parentela con il partner) il test potrebbe non fornire una probabilità di rischio per la presenza di alleli meno informativi. Per questo motivo Lei dovrà necessariamente comunicare tale notizia prima del prelievo e Le potrà essere raccomandata una consulenza genetica pre-test per valutare il percorso clinico diagnostico più opportuno.

È possibile che lei venga ricontattata per la ripetizione del prelievo, nell'impossibilità di giungere a una valutazione del rischio in seguito al primo prelievo effettuato per ragioni che possono includere la non conformità del prelievo eseguito, un malfunzionamento strumentale, un risultato non conclusivo o non determinabile. In presenza di un secondo risultato non conclusivo potrà essere raccomandata una consulenza genetica e/o prenatale per valutare il percorso clinico diagnostico da intraprendere.

Il test NIPT non è validato per le gravidanze gemellari con più di due feti.

Inoltre, non è in grado di rilevare un aumento del rischio di anomalie cromosomiche quali microdelezioni, microduplicazioni, riarrangiamenti cromosomici bilanciati, mosaicismi cromosomici fetali e/o placentari, mutazioni puntiformi, difetti di metilazione, né la presenza di tutte le malattie genetiche fetali diverse dalle trisomie 21, 18 e 13 a cui possono associarsi malformazioni e/o disabilità del nascituro.

È importante essere consapevoli della sensibilità del test che come descritto in precedenza è del 99% per le trisomie 21 e 13, e del 98% per la trisomia 18. Pertanto, in rari casi, alcune gravidanze con feto trisomico possono fornire un risultato di "basso rischio" e perciò non essere identificate (falso negativo). Raramente, alcune gravidanze con feto senza trisomia possono fornire un risultato di "rischio aumentato" (falso positivo). In questi casi il risultato del NIPT può essere verificato solo con la diagnosi invasiva (villocentesi o amniocentesi).

Le ricordiamo infine che per qualunque dubbio o ulteriore necessità potrà rivolgersi al suo consultorio, al centro da cui è stato richiesto l'esame, oppure al suo ginecologo/ostetrica di riferimento, dai quali riceverà tutte le informazioni necessarie.

Bibliografia

1. Gil MM et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):249-66. doi: 10.1002/uog.14791. Epub 2015 Feb 1. Update in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):302-314. PMID: 25639627
2. Norton ME et al. Cell-Free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *New England Journal of Medicine*, vol. 372, fasc. 17, Apr 2015, pp. 1589–97. DOI.org (Crossref) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407349>.

Linee guida di riferimento

Ministero della salute, CSS Sezione I, Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica, 2021.