A close-up photograph of a pregnant woman with long dark hair, smiling warmly at the camera. She is wearing a white spaghetti-strap tank top. Her hands are gently resting on her bare pregnant belly. The background is a plain, light color.

# Diagnosi Prenatale

**GUIDA PER LE GESTANTI**

# Guida per le gestanti

- 4 **La diagnosi prenatale**
- 6 **Le anomalie cromosomiche**
- 8 **Test di screening prenatale**
- 10 **Test combinato o Duo test**
- 12 **Bitest**
- 15 **Tri-test o Triplo test**
- 16 **Ecografia in gravidanza**
- 18 **PrenatalSafe**
- 24 **GeneScreen**
- 27 **Esami diagnostici invasivi**
- 28 **Villocentesi**
- 30 **Amniocentesi**
- 32 **Cariotipo Tradizionale**
- 34 **Cariotipo Molecolare**
- 36 **Analisi DNA**
- 38 **Screening Genetico Multiplo**
- 42 **PrenatalScreen**
- 46 **Esami eseguibili  
in diagnosi prenatale**



## Benvenuta e congratulazioni per la sua gravidanza!

Questo è un momento emozionante per lei e la sua famiglia. Ma con l'emozione possono sorgere domande e preoccupazioni riguardo lo stato di salute del bambino che si sta sviluppando.

Scopo di questa brochure è di aiutarla a trovare risposta ad alcune delle sue domande e accompagnarla nel percorso della diagnosi prenatale, delineando le opzioni di test prenatali disponibili, in modo che lei ed il suo medico possiate scegliere l'esame più appropriato per la sua gravidanza.

Nelle prossime pagine sono riportate informazioni riguardanti le tecniche di diagnosi prenatale invasive e dei metodi di screening invasivi. Viene spiegato in cosa consistono queste procedure, quando e come si effettuano, i possibili benefici e i rischi correlati.

Conoscere le opzioni diagnostiche disponibili e le procedure utilizzate, con i relativi rischi, fa parte del processo di sviluppo dell'autonomia e della partecipazione consapevole della gestante, su cui si fonda un rapporto medico-paziente trasparente ed etico.

Decidere se eseguire la diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi o villocentesi) durante la gravidanza può essere difficile, ma è necessario ricordare che non si deve ricorrere a tali tecniche diagnostiche se non lo si desidera. La diagnosi prenatale invasiva dovrebbe essere richiesta solo se le informazioni fornite dall'analisi sono veramente importanti per la coppia, motivazione che rende giustificato il rischio (pur minimo) del prelievo.

# Benvenuti

Un aiuto per decidere cosa sia meglio fare per monitorare lo stato di salute del feto è sicuramente il colloquio con il proprio ginecologo o il genetista, durante il quale si discutono e si chiariscono i seguenti aspetti:

- Informazioni riguardanti il rischio che il bambino abbia un difetto genetico che si intende ricercare.
- Il tipo di analisi più adatte al proprio caso ed i risultati ottenibili.
- Informazioni sull'affidabilità dell'analisi.
- I rischi della procedura.
- Il tempo necessario per ottenere i risultati dell'analisi.
- Le modalità di accesso ai risultati degli esami richiesti.
- Le possibilità di cura o le alternative possibili nel caso il bambino risulti affetto da una malattia genetica o cromosomica.
- Le conseguenze sul piano emotivo per la gestante.

Nel caso della diagnosi prenatale, che coinvolge la sfera più intima della persona, la fiducia umanamente e scientificamente fondata nel medico e nella struttura compensa il disagio che il rischio genetico spesso induce.

Proprio per questo, questa brochure non ha la finalità di sostituire in alcun modo un sereno e proficuo colloquio con il suo medico o una consulenza con un genetista, bensì è intesa come strumento educativo per aiutarla lungo il percorso della gravidanza.

# La diagnosi prenatale

Per Diagnosi Prenatale si intende l'insieme delle indagini, strumentali e di laboratorio, mediante le quali è possibile monitorare lo stato di salute e di benessere del feto durante il corso della gravidanza.

L'impiego delle tecniche di diagnosi prenatale è volto ad identificare patologie che interessano il feto su base genetica, infettiva, iatrogena o ambientale.

Le tecniche utilizzate possono essere non invasive (ecografia, doppler flussimetria, ecocardiografia, risonanza magnetica nucleare, test biochimici, analisi del DNA fetale libero circolante) o invasive (villocentesi, amniocentesi).

Allo stato attuale è possibile individuare soltanto alcune patologie del feto, ma la diagnosi prenatale sta facendo grandi passi avanti e ci permette oggi di guardare al futuro con maggiori prospettive.

## COSA PUÒ INDIVIDUARE LA DIAGNOSI PRENATALE?

- anomalie cromosomiche;
- malattie genetiche su base genica;
- malformazioni fetali rilevabili "in utero" nel corso della gravidanza;
- presenza del genoma di agenti infettivi (es. Citomegalovirus, Herpes simplex, Varicella Zooster, Rubeovirus, HIV, Toxoplasma gondii, Parvovirus).

## I PRINCIPALI OBIETTIVI DELLA DIAGNOSI PRENATALE

- Fornire rassicurazioni e ridurre l'ansia che si associa alla gravidanza in tutte le coppie e specialmente in quelle a rischio elevato per patologie congenite;
- Fornire un ventaglio di dettagliate e specifiche informazioni alle coppie a rischio per patologie congenite;
- Informare le coppie a rischio per una determinata patologia congenita, sull'eventuale esistenza di un test mirato per la diagnosi di quella anomalia;
- Instaurare, se possibile, un trattamento, farmacologico e/o chirurgico, nei confronti del feto affetto da una determinata patologia;
- Permette di ottimizzare la condotta medica, psicologica e postnatale a fronte della anomalia fetale diagnosticata.

## LE INDICAZIONI ALL'ESECUZIONE DELLA DIAGNOSI PRENATALE SONO:

- Età materna avanzata ( $\geq 35$  anni);
- precedente figlio affetto da una anomalia cromosomica;
- precedente figlio con anomalie fisiche e un assetto cromosomico sconosciuto;
- partner portatore di una anomalia cromosomica strutturale bilanciata;
- partner portatore di un marcatore cromosomico sovrannumerario;
- partner con mosaicismo cromosomico;
- aneuploidie dei cromosomi sessuali di uno dei partners;
- anomalie fetali e segni ecografici predittivi evidenziati ecograficamente;
- indagini biochimiche sul siero materno suggestive di un aumento del rischio di patologia cromosomica nel feto;
- storia familiare di malattia genetica;
- storia familiare di difetti del tubo neurale (come la spina bifida);
- altre situazioni di rischio elevato: consanguineità, insuccessi ostetrici (aborto spontaneo ricorrente, morte endouterina del feto), patologie materne;
- indicazioni teratologiche (assunzione di farmaci, malattie infettive, radiazioni);
- malattie infettive insorte in gravidanza.



# Le anomalie cromosomiche

L'identificazione in epoca prenatale delle anomalie cromosomiche fetali, data la loro gravità e relativa frequenza, ha mobilitato, soprattutto negli anni più recenti, notevoli energie al fine di individuare *marcatori* ecografici e biochimici che permettessero di selezionare, con efficacia e precocemente, la popolazione a maggior rischio, alla quale offrire la possibilità di accertamenti citogenetici.

## COSA SONO I CROMOSOMI?

I cromosomi si trovano nel nucleo della cellula, sono costituiti da proteine e DNA e contengono tutte le informazioni relative alla crescita ed alla differenziazione dell'organismo.

La maggior parte delle persone possiede 46 cromosomi, suddivisi in 23 coppie: 22 coppie di cromosomi detti autosomi, numerate da 1 a 22, e una coppia di cromosomi sessuali, cioè che determinano il sesso dell'individuo (le femmine hanno due cromosomi X, mentre i maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y). Il cariotipo è la costituzione del corredo cromosomico di un individuo.

In genere i bambini affetti da anomalie cromosomiche nascono da genitori perfettamente sani. L'origine dell'anomalia si colloca al momento della formazione delle cellule germinali dei genitori, ciascuna delle quali possiede

solo la metà del corredo cromosomico normalmente presente nelle cellule. Sarà al momento della fecondazione che le cellule germinali dei genitori, incontrandosi, daranno luogo al normale corredo cromosomico, che risulterà quindi metà proveniente dalla madre e metà dal padre.

## CHE COSA SONO LE ANOMALIE CROMOSOMICHE?

Sono alterazioni del numero (aneuploidie) o della struttura dei cromosomi. Il cariotipo può quindi presentare anomalie nel numero o nella morfologia dei cromosomi che lo costituiscono, dando così origine rispettivamente alle anomalie numeriche dei cromosomi (aneuploidie) e alle anomalie strutturali dei cromosomi.

Le anomalie cromosomiche si verificano all'incirca nel 7,5% dei concepimenti. Nella maggior parte dei casi esse sono incompatibili con la vita e portano ad un aborto spontaneo precoce; ne consegue che solo lo 0,6% dei nati vivi è affetto da malattie cromosomiche.



## CHE COSA SONO LE ANEUPLOIDIE?

Le **aneuploidie** più frequentemente osservate nell'uomo sono la **monosomia** (assenza di un elemento nella coppia di cromosomi omologhi) e la **trisomia** (presenza di un elemento addizionale in una coppia di cromosomi omologhi). In questi casi si parla di monosomia e trisomia completa, ma si possono verificare anche **monosomie/trisomie parziali**, per assenza o presenza in triplice copia di singoli segmenti di cromosoma.

Le **monosomie** complete sono incompatibili con la vita postnatale, l'eccezione è rappresentata dalla monosomia del cromosoma X, associata alla sindrome di Turner.

Le **trisomie** complete di alcuni cromosomi, come la trisomia 21 o sindrome di Down, trisomia 18 o sindrome di Edwards, trisomia 13 o sindrome di Patau, sono invece compatibili con la vita postnatale e sono associate a ritardo mentale e, talora, a malformazioni e difetti di crescita.

Anche i cromosomi del sesso possono andare incontro a difetti numerici (monosomia 45,X e polisomie,XXY, 47,XXX e 47,XYY) compatibili con la vita postnatale, ma spesso sono causa di una sintomatologia più lieve. Le più frequenti alterazioni dei cromosomi sessuali sono la sindrome di Turner, dovuta alla mancanza di un cromosoma X nelle femmine e la sindrome di Klinefelter dovuta alla presenza di un cromosoma X in più nei maschi.

Patologia	Anomalia cromosomica	Frequenza alla nascita
Sindrome di Down	47,XX (oppure XY), + 21	1: 700
Sindrome di Edwards	47,XX (oppure XY), + 18	1: 6.000 - 8.000
Sindrome di Patau	47,XX (oppure XY), + 13	1: 10.000
Sindrome di Turner	45,X	1: 5.000 femmine
Sindrome di Klinefelter	47,XXY	1: 1.000 maschi

L'**aneuploidia** è causata, nella maggior parte dei casi, da *errori di non-disgiunzione* alla meiosi che causano la formazione di due cellule (gameti) che contengono rispettivamente un cromosoma in più ed uno in meno. Il fenomeno della non-disgiunzione si verifica con maggior frequenza nella meiosi femminile ed aumenta con l'età. Da

ciò deriva un aumentato rischio di patologia cromosomica fetale in madri di età superiore o uguale a 35 anni, come mostrato dalla seguente tabella:

Età materna	Rischio di Sindrome di Down	Rischio di tutte le anomalie cromosomiche
20	1/1667	1/526
21	1/1667	1/526
22	1/1429	1/500
23	1/1429	1/500
24	1/1250	1/476
25	1/1250	1/476
26	1/1176	1/476
27	1/1111	1/455
28	1/1053	1/435
29	1/1000	1/417
30	1/952	1/385
31	1/909	1/385
32	1/769	1/322
33	1/602	1/286
34	1/485	1/238
35	1/378	1/192
36	1/289	1/156
37	1/224	1/127
38	1/173	1/102
39	1/136	1/66
40	1/106	1/53
41	1/82	1/53
42	1/63	1/42
43	1/49	1/33
44	1/38	1/26
45	1/33	1/21

Si considera quindi che il rischio diventi significativo attorno al 35° anno di età materna, momento in cui lo stato Italiano permette l'esecuzione gratuita degli esami diagnostici invasivi (villocentesi ed amniocentesi).

**Per questo la diagnosi prenatale è consigliata alle donne che avranno 35 anni al momento del parto.** Questo tipo di accertamento è inoltre consigliato quando la coppia ha già figli affetti da anomalie cromosomiche, oppure se uno dei genitori o uno dei parenti stretti ne è affetto.

Per indagare le anomalie cromosomiche si possono eseguire:

- **Test di screening**
- **Esami diagnostici invasivi: villocentesi ed amniocentesi.**

# Test di screening prenatale

## CHE COS'È UN TEST DI SCREENING?

I test di screening sono esami non invasivi (quindi non mettono a rischio la gravidanza) che stimano il rischio personale e specifico di una donna di avere un feto affetto da alterazioni cromosomiche. Quindi non forniscono un risultato certo ma una probabilità, che non sempre corrisponde alla reale presenza di patologia.

L'eventuale conferma o esclusione della malattia verrà effettuata attraverso esami più specifici come amniocentesi o villocentesi.

I test di screening indagano essenzialmente la sindrome di Down, la trisomia 18 e la trisomia 13.

## A CHI È INDIRIZZATO?

È indirizzato a tutte le donne in gravidanza che, dopo aver ricevuto l'informazione adeguata, lo richiedono.

## CHE TIPO DI RISULTATO VIENE CONSEGNATO?

Il risultato del test, che tiene conto del rischio di base legato all'età e all'anamnesi della madre, permette di ottenere un rischio specifico individuale. Questo rischio potrà essere classificato come alto **rischio/positivo** oppure basso **rischio/negativo**.

## COSA SIGNIFICA SCREENING POSITIVO?

Significa che si ha un alto rischio di avere un feto affetto da patologia ma questo non significa che il feto lo sia sicuramente.

La soglia del rischio attualmente utilizzata è di 1:250.

Un valore numerico inferiore alla soglia (es. 1:125) indica un rischio più elevato di presenza di una alterazione cromosomica.

Dopo una corretta informazione, alle donne con test positivo viene proposta una indagine invasiva (villocentesi o amniocentesi) per lo studio del cariotipo fetale, che consente una diagnosi definitiva.

## LO SCREENING NEGATIVO DÀ CERTEZZA DI ESCLUSIONE DI MALATTIA?

Se lo screening dà risultato negativo, significa che si ha un basso rischio di avere un feto affetto da una alterazione cromosomica: in particolar modo si considera negativo uno screening che evidenzia un rischio minore di 1:250.

Più il rischio è basso, più l'esame sarà rassicurante. Un valore numerico superiore alla soglia di rischio (es. 1:3500) indica un livello di basso di rischio e pertanto dovrebbe trattarsi di una gravidanza non affetta dalla patologia ricercata.

È evidente che il risultato ottenuto non esprime una certezza assoluta di diagnosi ma solo una probabilità di ricorrenza della patologia sulla base della quale la coppia deciderà se procedere o meno ad un esame diagnostico invasivo.

## QUALI SONO I TEST DI SCREENING?

- **Traslucenza Nucale:** misura attraverso un'ecografia del primo trimestre lo spessore dell'accumulo di liquido che si trova dietro la nuca del feto. L'esito dell'esame è immediato.
- **Test Combinato:** abbina alla translucenza nucale un esame del sangue, detto **Bi-Test**. Si esegue anche questo nel primo trimestre di gravidanza e dà un calcolo del rischio più attendibile della sola translucenza nucale.
- **Test Integrato:** aggiunge ai dati raccolti con il test combinato i parametri dati a un ulteriore esame del sangue che viene effettuato nel secondo trimestre di gravidanza, detto tri-test.
- **Tri-test o Triplo Test:** consente di valutare, attraverso un prelievo di sangue anche più tardivo (fino alla 20a settimana di gravidanza), la probabilità di rischio riguardo le alterazioni cromosomiche del feto.

Nel primo trimestre nei casi in cui lo si ritiene utile, possono essere esaminati alcuni markers ecografici aggiuntivi di cromosomopatia (osso nasale, dotto venoso e rigurgito tricuspidalico).



# Test combinato o Duo test

**E' costituito dall'associazione della Translucenza nucale e del Bitest (o screening biochimico su sangue materno)**

## **CHE COS'È LA TRANSLUCENZA NUCALE?**

La translucenza nucale è una piccola raccolta di liquido nella nuca del feto, in una zona compresa tra la cute e la colonna cervico-dorsale del feto, evidenziabile ecograficamente in tutti gli embrioni fra le 11 e le 14 settimane di gravidanza.

Le ragioni della presenza di tale falda liquida non sono ancora ben chiare, ma si è visto che in presenza di un aumento dello spessore della translucenza cresce anche il rischio che il feto sia affetto da alcune patologie congenite quali le cromosomopatie, le cardiopatie ed altre sindromi genetiche o malformative.

Lo spessore della translucenza aumenta con l'età gestazionale, quindi, per la sua valutazione, non si può prescindere da un'accurata datazione ecografica della gravidanza, dato che questo indicatore di rischio (marker) ha significatività statistica solamente da 11 a 13+6 settimane (lunghezza vertice-sacro compresa tra 45 e 84 mm).

Dall'esito della valutazione ecografica della translucenza nucale e dei dati materni, viene calcolato un rischio specifico di anomalie cromosomiche fetali, sulla base del quale si deciderà se procedere o meno ad ulteriori accertamenti.

Questo esame individua il 75-80%, a seconda delle casistiche, dei feti con anomalie cromosomiche.

L'esame è ugualmente accurato anche nelle gravidanze plurime, dato che il calcolo del rischio viene effettuato per ogni embrione singolarmente.



# bitest

L'esame pre-natale semplice, rapido, **NON INVASIVO**, per vivere in serenità la tua gravidanza

## CHE COSA È IL BITEST?

Il **bitest** è un esame di screening che permette di valutare il rischio di alcune delle anomalie cromosomiche più frequenti in gravidanza, come la Trisomia 21 o **Sindrome di Down**, la Trisomia 18 o **Sindrome di Edwards** e la Trisomia 13 o **Sindrome di Patau**, responsabili di ritardo mentale e di altri difetti congeniti; il test permette inoltre la diagnosi precoce di alcune malformazioni fetali.

Prima di ricorrere alle procedure di diagnosi prenatale invasiva, amniocentesi o villocentesi, si può indagare la percentuale di rischio attraverso la valutazione di alcuni parametri ecografici e biochimici.

Nel caso in cui il rischio risultasse elevato, è consigliabile eseguire una diagnosi tramite villocentesi o amniocentesi.

## A CHI È CONSIGLIATO IL TEST E QUANDO SI EFFETTUA?

Il **bitest** è indicato per tutte le donne che non desiderano sottoporsi a procedure diagnostiche invasive, rischiose per la salute del bambino.

In particolare, l'esame è consigliabile a tutte le gestanti con età inferiore ai 35 anni, che si trovano nel primo trimestre di gravidanza, tra l'undicesima e la tredicesima settimana di gestazione.

## COME SI EFFETTUA IL TEST E COSA EVIDENZIA?

L'esame viene effettuato attraverso un semplice prelievo di sangue ed un controllo ecografico eseguito dal ginecologo; dal prelievo ematico verrà eseguito il dosaggio di due ormoni presenti in tutte le gravidanze: la frazione libera della **Gonadotropina Corionica** (fhGC) e la **Plasma Proteina A** associata alla Gravidanza (PAPP-A); durante l'esame ecografico invece si verificherà l'epoca di gestazione, la vitalità del feto e l'assenza di malformazioni gravi, nello stesso tempo verrà misurata la **translucenza nucale** in una zona compresa tra la cute e la colonna cervicale del feto; un'indagine importante, in quanto maggiore è la misura di questa supercie, maggiore sarà il rischio di cromosomopatie.

La valutazione finale del rischio specifico per la Sindrome di Down e delle Sindromi di Edwards e Patau, dipenderà dall'analisi combinata, attraverso un particolare software, dell'età materna, del dosaggio dei due ormoni e della misurazione della translucenza nucale.

La sensibilità - **detection rate** - del **bitest** è circa il **90%**, e presenta una percentuale di **falsi positivi** di circa il **5%**.

## SERVIZIO "SAME DAY"

Con il nuovo servizio "Same Day" i risultati del **bitest** sono disponibili entro 24 ore.



## TRISOMIA 21 O SINDROME DI DOWN

È causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 21 e rappresenta la causa genetica più comune di ritardo mentale. La probabilità di avere un bambino affetto da sindrome di Down aumenta con l'aumentare dell'età della madre, anche se donne di tutte le età possono avere un bambino con la sindrome di Down.

## TRISOMIA 18 O SINDROME DI EDWARDS

È causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 18 e si associa ad una elevata abortività. È una patologia cromosomica più rara ed è causa di grave ritardo mentale e difetti cardiaci congeniti, nonché altre condizioni patologiche che riducono la loro aspettativa di vita.

## TRISOMIA 13 O SINDROME DI PATAU

È causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 13 e si associa ad elevata abortività. Si tratta di una patologia molto meno comune della sindrome di Down. Neonati affetti da trisomia 13 hanno numerosi difetti cardiaci, manifestano gravi deficit cognitivi e disabilità dello sviluppo. Non sopravvivono oltre i primi mesi di vita.

# Test combinato o Duo test

## CHI DEVE SOTTOPORSI AL TEST COMBINATO?

L'esame è in grado di fornire informazioni utili a tutte le donne, quindi è consigliabile a chiunque sia in gravidanza indipendentemente dall'età.

Un discorso a parte deve essere fatto per le donne over 35, che hanno un rischio di partenza più elevato. In questi casi si consiglia generalmente la diagnosi prenatale invasiva (villocentesi o amniocentesi).

Quest'ultima presenta però una piccola quota di rischio di aborto: non tutte le donne quindi desiderano sottoporsi a queste procedure. In questi casi il Duo Test può rivelarsi un validissimo aiuto per selezionare le pazienti a rischio maggiore.

Lo screening del primo trimestre è inoltre particolarmente utile per le pazienti che si sono sottoposte a fecondazione assistita, che sono ovviamente piuttosto restie a sottoporsi a procedure invasive di diagnosi prenatale. In queste pazienti il Test Combinato si dimostra uno strumento di grande efficacia.

## QUANDO SI ESEGUE IL TEST COMBINATO?

L'esame può essere eseguito da 9+0 a 13+6 settimane di gravidanza per la parte biochimica (esami del sangue) e da 11+4 a 13+6 settimane per la parte ecografica. Il prelievo di sangue e l'ecografia possono anche essere eseguiti in due momenti differenti, purchè compresi nell'epoca idonea.

In linea di massima comunque è più semplice sottoporsi ad entrambe le valutazioni nello stesso momento. Se si è superato il periodo di 13+6 settimane si può utilizzare lo *screening* del secondo trimestre.

## COSA FARE SE IL RISCHIO RISULTA AUMENTATO?

Bisogna ricordare che se il risultato del test non è nella norma, ciò suggerisce solamente l'opportunità di indagare in modo più approfondito il caso attraverso altri esami, e non significa necessariamente che il bambino abbia dei problemi.

È possibile ricorrere al prelievo dei villi coriali da 12 a 14 settimane, dopo tale epoca è consigliabile eseguire l'amniocentesi.

Se la translucenza nucale è particolarmente elevata ed i cromosomi del feto sono normali è consigliabile eseguire un'ecocardiografia fetale attorno alle 20 settimane, dato che, come già detto in precedenza, questo segno può essere un campanello d'allarme per patologie cardiache.

# Tri-test o Triplo test

## QUANDO E COME SI ESEGUE?

Si esegue preferibilmente tra la 15a e la 18a settimana di gravidanza.

È un prelievo di sangue materno per la determinazione di tre sostanze che hanno origine dal feto e dalla placenta ( $\alpha$ -fetoproteina, hCG ed estriolo non coniugato).

Questo esame consente di riconoscere anomalie cromosomiche (circa il 65-70% di tutti i casi di trisomia 13, 18 e 21).

Permette inoltre di valutare il rischio di ricorrenza di difetti morfologici legati ad alterazioni a livello del dotto neurale (es. spina bifida).

In presenza di test positivo, si ricorrerà ad una ecografia accurata per ottenere una diagnosi più precisa.



# Ecografia in gravidanza

L'**ecografia** è la più importante tecnica diagnostica non invasiva in gravidanza. In Italia le linee guida del Ministero della Salute indicano in tre il numero di ecografie ottimali in gravidanza, una per trimestre. Nelle **gravidanze a rischio** le indagini ecografiche seriate sono essenziali per un migliore controllo dell'evoluzione della gravidanza.

Nel **primo trimestre**, per verificare l'età gestazionale, la sede intrauterina e la regolarità della camera ovulare, il numero e la vitalità (attività cardiaca) degli embrioni. Tra la 11<sup>a</sup> e la 14<sup>a</sup> settimana si può eseguire una misurazione della traslucenza nucale per evidenziare una eventuale anomalia cromosomica.

Nel **secondo trimestre**, verso la 20<sup>a</sup> settimana è utilizzata per studiare l'anatomia fetale e identificare eventuali malformazioni congenite strutturali (**ecografia morfologica**). Permette una valutazione accurata a livello cerebrale, un controllo del cuore e dei grossi vasi al fine di escludere eventuali malformazioni. Si valuta anche lo sviluppo dei vari organi (rene, vescica, bolla gastrica...) e degli arti inferiori e superiori. Il controllo della colonna vertebrale esclude la presenza della spina bifida.

L'ecografia morfologica misura diversi parametri fetali: diametro bi parietale, circonferenza cefalica ed addominale, lunghezza del femore e cervelletto.

È infine possibile valutare lo sviluppo e l'inserzione della placenta nonché il sesso del feto.

Nel **terzo trimestre**, verso la 32<sup>a</sup> settimana, permette di controllare la crescita fetale (**biometria ecografica**), la presentazione, la placenta ed il liquido amniotico e riconoscere eventuali malformazioni non rilevabili in precedenza.



# M PrenatalSafe®

Screening Prenatale **NON INVASIVO** delle principali anomalie cromosomiche fetali, mediante analisi del DNA fetale circolante nel sangue materno

**PrenatalSafe®** è un esame prenatale non invasivo che, analizzando il DNA fetale isolato da un campione di sangue materno, identifica le aneuploidie fetali più frequentemente riscontrate in gravidanza, quali quelle relative ai cromosomi 21, 18, 13, X e Y.

Un approfondimento diagnostico di secondo livello, consente inoltre di individuare 6 tra le più comuni sindromi da microdelezione e la trisomia dei cromosomi 9 e 16.

## SEMPLICE

È richiesto un semplice prelievo ematico (8-10 ml) della gestante (dalla 10ª settimana di gravidanza), dal quale si analizza il DNA fetale circolante.

## SICURO

È un test **NON INVASIVO**, per questo motivo è del tutto sicuro per la gestante e per il feto. Vengono quindi azzerati i rischi di abortività presenti nelle tradizionali tecniche di diagnosi prenatale invasiva, come l'amniocentesi e la villocentesi.

## AFFIDABILE

L'esame ha un'attendibilità superiore al 99% nel rilevare la trisomia 21, la trisomia 18 e la trisomia 13, e del 95% per rilevare la Monosomia X, con percentuali di falsi positivi <0.1%.

## RAPIDO

Risultati disponibili in circa 3-7 giorni lavorativi.

## UN TEST PRIVO DI RISCHI PER IL FETO E LA GESTANTE

Il test viene eseguito mediante un semplice **prelievo ematico** della gestante, con un'età gestazionale di almeno **10 settimane**.

I risultati sono disponibili in circa **3-7 giorni** lavorativi.

## TECNOLOGIA FAST AD ALTA RISOLUZIONE, RISULTATO IN TRE GIORNI

Grazie all'introduzione dell'innovativa tecnologia FAST, è possibile ottenere i risultati dell'esame dopo soli 3 giorni lavorativi. La procedura FAST è attualmente applicabile solo all'analisi standard (aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13, X, Y).



## L'UNICO TEST ESEGUITO IN ITALIA

**PrenatalSafe®** è l'unico test prenatale non invasivo che viene eseguito in **ITALIA**.

A differenza degli altri test sul mercato, **NON** viene inviato in service a terze strutture ubicate negli USA o in Cina.



Con il test **PrenatalSafe®** si riduce significativamente il rischio che una gestante venga indirizzata a sottoporsi ad un approfondimento diagnostico invasivo (come l'amniocentesi) non necessario.



# PrenatalSafe®

## COME SI EFFETTUA IL TEST PrenatalSafe®?

Durante la gravidanza, alcuni frammenti del Dna del feto circolano nel sangue materno; questo DNA contiene informazioni genetiche preziose sui cromosomi del bambino.

Il DNA fetale viene inizialmente isolato dalla componente plasmatica del sangue materno. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di **sequenziamento massivo parallelo (MPS)** dell'intero genoma fetale, che impiega tecniche di *Next Generation Sequencing (NGS)*, le sequenze cromosomiche del DNA fetale vengono quantificate mediante sofisticate analisi bioinformatiche, al fine di determinare la presenza di eventuali aneuploidie cromosomiche.



## QUALI SONO LE INFORMAZIONI CHE PrenatalSafe® È IN GRADO DI FORNIRE?

Il test identifica la presenza delle seguenti aneuploidie fetali:

- **Trisomia 21 (Sindrome di Down)**
- **Trisomia 18 (Sindrome di Edwards)**
- **Trisomia 13 (Sindrome di Patau)**
- **Monosomia X (Sindrome di Turner)**
- **XXX (Trisomia X)**
- **XXY (Sindrome di Klinefelter)**
- **XYY (Sindrome di Jacobs)**

Il test inoltre determina il  **sesso fetale** (XX o XY), informazione aggiuntiva molto utile per la gestione del rischio di malattie genetiche legate al cromosoma X, come per esempio la Distrofia Muscolare di Duchenne o l'Emofilia.

PrenatalSafe® prevede anche la possibilità (opzionale) di individuare la presenza nel feto della **trisomia dei cromosomi 9 e 16**, e di **6** tra le più comuni **sindromi da microdelezione**:

Sindrome da microdelezione	Regione cromosomica	Prevalenza (alla nascita)
Di George	delezione 22q11.2	1/2.000 - 1/4.000
Cri-du-chat	delezione 5p	1/15.000 - 1/50.000
Prader-Willi	delezione 15q11.2	1/25.000
Angelman	delezione 15q11.2	1/10.000 - 1/20.000
Delezione 1p36	delezione 1p36	1/5.000 - 1/10.000
Wolf-Hirschhorn	delezione 4p	1/50.000

Performance PrenatalSafe®: casistica con follow-up (aggiornamento Agosto 2014)				
Anomalia Cromosomica	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13	Monosomia X
N (totale)	16000	16000	16000	16000
Sensibilità	99,1%	95,3%	>99,9%	>99,9%
N (aneuploidi)	114/115	20/21	12/12	50/50
95% CI	95,23% - 99,85%	76,11% - 99,21%	73,35% - 100%	92,82% - 100%
Specificità	99,97%	99,98%	99,98%	99,92%
N. (euploidi)	15881/15885	15976/15979	15985/15988	15937/15950
95% CI	99,94% - 100%	99,95% - 100%	99,95% - 100%	99,95% - 100%

# PrenatalSafe®

## IN COSA PrenatalSafe® DIFFERISCE DAI TEST DI SCREENING DEL 1° E 2° TRIMESTRE?

Il test PrenatalSafe® è un esame diverso dai test di screening del primo e secondo trimestre (es. Bi-Test e Tri-Test). Questi sono test statistici indiretti che si basano su valutazioni di rischio a priori (età della paziente), riscontri ecografici sul feto e/o indagini biochimiche sul sangue materno.

L'insieme di questi dati produce una **percentuale di rischio** di aneuploidia fetale.



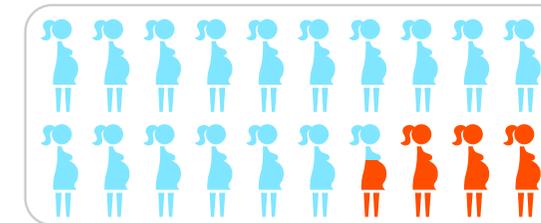
Il test PrenatalSafe®, invece, è un'analisi diretta del DNA fetale circolante. Misura, con grande accuratezza, la quantità relativa di DNA fetale dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y, per rilevare l'eventuale presenza di trisomie e aneuploidie fetali.

I test di screening del primo trimestre, a differenza di PrenatalSafe®, hanno una percentuale di **falsi positivi** fino al **5%** e non rilevano il **5-15%** dei casi di trisomia 21 (falsi negativi).

Tali test potrebbero attribuire un rischio aumentato per trisomia fetale ad una gravidanza in cui feto in realtà è normale (falso positivo) oppure, al contrario, potrebbero non identificare una gravidanza in cui il feto presenta un'anomalia cromosomica (falso negativo).



Su 20 gravidanze con Bi-Test positivo, una risulterà non affetta da sindrome di Down.



Su 20 gravidanze affette da Sindrome di Down, 3 non vengono evidenziate dal Bi-Test.



### CHI PUÒ SOTTOPORSI AL TEST PrenatalSafe?

Tutte le donne in gravidanza con un'età gestazionale di almeno **10 settimane**.

Il test può essere eseguito in caso di gravidanze **single** o **gemellari**, anche se ottenute con tecniche di **fecondazione assistita**, sia **omologhe** che **eterologhe**.

Il test non può escludere la presenza di tutte le anomalie cromosomiche fetali.

In caso di riscontro patologico è necessaria la conferma dei risultati mediante esecuzione del cariotipo fetale molecolare da liquido amniotico o villi coriali.

### COSA SONO LE ANEUPLOIDIE?

Sono anomalie caratterizzate da alterazioni del numero dei cromosomi, cioè da un numero maggiore o minore di cromosomi rispetto al numero standard.

Si parla, ad esempio, di **trisomia**, quando si riscontra la presenza di un cromosoma in più o di **monosomia**, quando si riscontra l'assenza di un cromosoma.

#### TRISOMIA 21

È causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 21 ed è anche conosciuta come **Sindrome di Down**. È la causa genetica più comune di ritardo mentale. Si stima che la trisomia 21 colpisce all'incirca 1 neonato su 700. I bambini affetti dalla sindrome di Down presentano un ritardo nella capacità cognitiva e nella crescita fisica e sono anche maggiormente soggetti a sviluppare alcune patologie.

#### TRISOMIA 18

È causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 18. Conosciuta anche come **Sindrome di Edwards**, si associa ad una elevata abortività. È causa di grave ritardo mentale. Si stima che la trisomia 18 sia presente in 1/5.000 nati.

#### TRISOMIA 13

È causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 13. Nota anche come **Sindrome di Patau**, si associa ad elevata abortività. Neonati affetti da trisomia 13 hanno numerosi difetti cardiaci, manifestano gravi deficit cognitivi e disabilità dello sviluppo. Non sopravvivono oltre i primi mesi di vita. Si tratta di una condizione

molto meno comune della sindrome di Down, che si verifica in circa 1 neonato su 16.000.

#### Aneuploidie dei cromosomi sessuali

I cromosomi sessuali X e Y sono associati al sesso. Normalmente, le femmine hanno due cromosomi X, mentre i maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y. In genere, le anomalie dovute al numero dei cromosomi sessuali non causano gravi deficit cognitivi né dello sviluppo fisico-motorio. Complessivamente, circa 1 neonato su 500 nasce con un'anomalia dei cromosomi sessuali.

*Le aneuploidie dei cromosomi sessuali riscontrabili con il test sono le seguenti:*

#### Sindrome di Turner o Monosomia X

È la più frequente aneuploidia dei cromosomi sessuali. La maggior parte delle donne affette dalla sindrome di Turner hanno soltanto una copia del cromosoma X. Molte di queste gravidanze vanno incontro ad aborto spontaneo. Le donne affette da sindrome di Turner hanno solitamente una statura più bassa della media. La loro pubertà è ritardata o del tutto assente e possono essere sterili.

#### Sindrome di Klinefelter (XXY)

I bambini maschi affetti dalla sindrome di Klinefelter hanno due cromosomi X e un cromosoma Y. Si tratta di persone con una tendenza ad avere una statura più elevata della media, la cui pubertà può essere ritardata o del tutto assente e che spesso sono sterili.

#### Sindrome della tripla X (XXX) e Sindrome di Jacobs (XYY)

I soggetti affetti da queste condizioni possono avere una statura più elevata della media e di solito presentano capacità cognitive normali.

#### Sindromi da microdelezione

Sono anomalie cromosomiche caratterizzate dalla perdita (microdelezione) di un tratto cromosomico di piccole dimensioni e, di conseguenza, dei geni localizzati su quel frammento cromosomico.

Queste alterazioni causano sindromi di importanza clinica variabile a seconda del cromosoma coinvolto, della regione cromosomica interessata e delle relative dimensioni.





Un sofisticato test genetico  
che permette di prevenire  
oltre 700 malattie ereditarie

Sviluppato da GENOMA Group, è un test diagnostico che permette di eseguire un'analisi multipla di oltre **700 malattie** genetiche ereditarie, tra cui quelle più frequenti nella popolazione italiana, come la **Fibrosi Cistica**, l'**Anemia Falciforme**, la **Talassemia**, la **Sordità Ereditaria**.

**genescreen®** consente alla coppia di conoscere, attraverso l'analisi del loro DNA, se si è portatori di gravi malattie genetiche. Il test, quindi, permette di identificare le coppie a rischio di trasmettere ai loro figli una specifica malattia genetica.

**genescreen®** è indicato:

- Per le coppie che progettano di diventare genitori, sia tramite concepimento naturale che mediante l'accesso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA).
- Per le coppie che sono in attesa di un figlio, e che desiderano ridurre il rischio di trasmettere a quest'ultimo una malattia genetica ereditaria.
- Per le coppie che fanno ricorso a tecniche di fecondazione eterologa, al fine di individuare un donatore di gameti che non sia portatore di mutazioni nei medesimi geni riscontrate in uno dei partners della coppia.

L'esame può essere effettuato su un singolo individuo o, preferibilmente, su entrambi i partners della coppia.

#### LA GENOMICA DI NUOVA GENERAZIONE

Negli ultimi anni, gli straordinari progressi conseguiti nel settore della genomica e delle biotecnologie hanno posto le basi per leggere e comprendere le informazioni contenute nel nostro DNA, il genoma.

In particolare le nuove tecnologie di sequenziamento, *Next Generation Sequencing (NGS)*, ci permettono oggi di accedere alla sequenza del nostro DNA in modo più facile ed efficace, fornendo una valutazione approfondita dell'informazione genetica di ogni singolo individuo.

Ogni persona nasce, infatti, con caratteristiche genetiche che la differenziano dagli altri e che la rendono unica. Mentre la maggior parte delle differenze nella sequenza del DNA tra persone diverse è innocua, alcuni cambiamenti, definiti mutazioni genetiche, possono alterare la funzionalità genomica e rendere quella persona portatrice di una specifica malattia genetica trasmissibile ai propri figli. I portatori di malattie genetiche sono tipicamente individui sani, completamente privi di sintomi ed inconsapevoli di essere a rischio di trasmettere tale "errore" del DNA ai figli.

#### COME VIENE EFFETTUATO IL TEST

Il test **genescreen®** viene eseguito mediante un semplice il prelievo ematico. Attraverso un processo tecnologico avanzato di sequenziamento massivo parallelo (MPS), che impiega tecniche di *Next Generation Sequencing (NGS)*, si sequenziano completamente **550 geni**.

Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica, per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.



#### RISULTATI OTTENIBILI CON IL TEST



##### "POSITIVO"

Presenza di una o più mutazioni: indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni. Il nostro genetista, in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il significato del risultato del test ed, eventualmente, prospetterà la necessità di estendere l'esame all'altro partner della coppia, al fine di verificare se quest'ultimo non sia portatore della medesima malattia genetica, nel qual caso si ravviserebbe un rischio di trasmissione della patologia ai figli. Le mutazioni riscontrabili tramite il test **genescreen®** possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

- con significato **patologico** noto;
- con significato **benigno** in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico;
- con significato **incerto** in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica.

Se entrambi i partners della coppia dovessero risultare positivi al test, cioè portatori di una mutazione con significato patologico noto nel medesimo gene, il nostro genetista potrà fornire ai pazienti una panoramica sulle opzioni diagnostiche attualmente disponibili per verificare lo stato di salute del feto, in caso di futura gravidanza.



##### "NEGATIVO"

Assenza di mutazioni: indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati.

#### ACCURATEZZA DEL TEST

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore al **99%**.



# Esami diagnostici invasivi

Consistono nella determinazione del corredo cromosomico del feto (cariotipo fetale) per diagnosticare anomalie del numero e della struttura dei cromosomi (es. sindrome di Down).

Questi esami possono essere indicati anche per indagini genetiche, es. in caso di familiarità per malattie ereditarie o in caso di genitori portatori di malattie genetiche (vedi "Diagnosi prenatale genetica") come talassemia, distrofia muscolare di Duchenne, fibrosi cistica, emofilia A e B, etc., o per ricerca di agenti infettivi o protozoi in caso di infezione contratta in gravidanza (es. infezione da rosolia, da citomegalovirus, da toxoplasma gondii, etc).

**LE TECNICHE A DISPOSIZIONE PER LA DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA SONO:**

- **VILLOCENTESI**
- **AMNIOCENTESI**



# Informazioni sulla Villocentesi

## LA VILLOCENTESI

La villocentesi è una tecnica di diagnosi prenatale che consente di effettuare un prelievo di villi coriali dalla placenta.

I villi coriali rappresentano il tessuto che avvolge l'embrione e che in seguito darà luogo alla placenta. Le cellule di tale tessuto, poste in un appropriato terreno di coltura, vengono fatte crescere in vitro e poi studiate nel loro assetto cromosomico o nel loro DNA, al fine di evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche, o per la diagnosi di eventuali malattie genetiche ereditarie.

## COME SI ESEGUE LA VILLOCENTESI

Il prelievo viene effettuato inserendo un ago attraverso l'addome della gestante sotto guida ecografica. L'intervento dura pochi minuti e non è doloroso.

La sensazione avvertita dalla gestante è simile a quella di un'iniezione intramuscolare e non il fastidio.

## EPOCA DI ESECUZIONE

L'esame viene eseguito ambulatorialmente nel secondo trimestre di gravidanza, preferibilmente dalla 11a alla 13a settimana di gravidanza.

Il prelievo dei villi coriali ha il vantaggio di poter essere eseguito prima dell'amniocentesi, rendendo possibile una diagnosi più precoce di eventuali anomalie cromosomiche o genetiche.



## RISCHI DELLA VILLOCENTESI

La complicanza più frequentemente osservata dopo la villocentesi risulta essere l'abortività.

Il rischio di aborto della tecnica si aggira intorno all'1%. Tale rischio, visto l'epoca più precoce di gravidanza in cui viene eseguito il prelievo, si considera simile a quello dell'amniocentesi.

Di tale valore si deve tener conto quando si valuta il rischio/beneficio della procedura diagnostica. Il rischio abortivo va infatti comparato con il rischio di anomalie cromosomiche per l'età della gestante.

I rischi materni sono rari. Possono verificarsi perdite di sangue e/o di liquido dai genitali, contrazioni uterine, infezioni intrauterine con febbre.

È importante che la villocentesi sia eseguita da uno specialista esperto. L'incidenza di aborto e le complicanze sono strettamente legate alla capacità ed all'esperienza dell'operatore, ed il rischio può essere ridotto od aumentato in modo significativo.



# Informazioni sulla Amniocentesi

## L'AMNIOCENTESI

L'amniocentesi è una tecnica di diagnosi prenatale che consente di effettuare un prelievo di liquido amniotico (circa 15-20 ml) dalla cavità uterina inserendo un ago attraverso l'addome materno sotto guida ecografica.

Tale liquido contiene in sospensione alcune cellule fetali, gli amniociti, che sono cellule epiteliali di sfaldamento dei tessuti di rivestimento, derivanti dalle ultime vie urinarie e dalla cute.

Tali cellule, poste in un appropriato terreno di coltura, vengono fatte crescere in vitro e poi studiate nel loro assetto cromosomico (cariotipo fetale) o nel loro DNA, al fine di evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche, o per la diagnosi di eventuali malattie genetiche ereditarie.

## COME SI ESEGUE L'AMNIOCENTESI

Il prelievo viene effettuato inserendo un ago attraverso l'addome della gestante sotto guida ecografica.

L'intervento dura circa un minuto ed è praticamente indolore.

L'introduzione dell'ago provoca solitamente una sensazione trafittiva istantanea a cui può far seguito una lieve dolenzia di breve durata, dovuta a contrazioni localizzate della muscolatura uterina.

## EPOCA DI ESECUZIONE

L'esame viene eseguito ambulatorialmente nel secondo trimestre di gravidanza, preferibilmente fra la 15a e la 18a settimana di gravidanza, allorché l'utero, aumentato di volume, rende la cavità amniotica facilmente raggiungibile.

Si ritiene che questo sia il periodo ideale, sia per la presenza di una quantità ottimale di liquido amniotico, che per il riscontro di minori fallimenti colturali dovuti all'elevato numero di cellule fetali presenti nel liquido in quest'epoca.

In casi particolari (infezioni da toxoplasmosi o CMV, riscontro di anomalie del feto) la procedura si esegue in settimane successive.



## RISCHI DELL'AMNIOCENTESI

Le complicanze più frequentemente osservate dopo l'amniocentesi sono l'aborto e la rottura del sacco amniotico. Il rischio di aborto della tecnica si aggira intorno allo 0,5-1%. Di tale valore si deve tener conto quando si valuta il rischio/beneficio della procedura diagnostica. Il rischio abortivo va infatti comparato con il rischio di anomalie cromosomiche per l'età della gestante.

La rottura delle membrane può occorrere in genere entro 2-3 giorni dall'esame ed appare essere correlata principalmente ad una intrinseca fragilità delle membrane oppure ad infezioni latenti che si riaccendono con il trauma del prelievo.

Tale evenienza accade con una incidenza di circa 1 caso su 300 amniocentesi e conduce all'aborto solo in un caso su 3, in quanto nei rimanenti due casi i sintomi si risolvono senza che si verifichino problemi per il proseguimento della gravidanza.

Il rischio di complicanze materne nella pratica clinica è essenzialmente rappresentato dall'amniotite, che ha un'incidenza dello 0,1%. Se riconosciuta e trattata prontamente non produce in genere effetti dannosi alla madre.

È importante che l'amniocentesi sia eseguita da uno specialista esperto. L'incidenza di aborto e le complicanze sono strettamente legate alla capacità ed all'esperienza dell'operatore, ed il rischio può essere ridotto od aumentato in modo significativo.

# Il Cariotipo Tradizionale in diagnosi prenatale

## IL CARIOTIPO TRADIZIONALE

L'obiettivo principale in diagnosi prenatale è rappresentata dallo studio del corredo cromosomico fetale mediante l'analisi del cariotipo, al fine di evidenziare la presenza di eventuali alterazioni cromosomiche, sia numeriche (quali trisomie, monosomie e presenza di un marcatore), che strutturali (traslocazioni, delezioni ed inversioni). Le malattie provocate dalle anomalie cromosomiche sono tra le più importanti cause di abortività, di morte fetale o malformazioni congenite.

L'associazione a tutti nota tra età materna avanzata e rischio di non disgiunzione cromosomica è ben documentata ed i dati epidemiologici riguardano non solo la Trisomia 21 o Sindrome di Down, la più frequente anomalia cromosomica riscontrabile alla nascita, ma anche le aneuploidie a carico dei cromosomi 18 (Trisomia 18 o Sindrome di Edwards), 13 (Trisomia 13 o Sindrome di Patau), e dei cromosomi sessuali (X e Y), quali la Sindrome di Turner o Monosomia X e la Sindrome di Klinefelter, dovuta alla presenza di un cromosoma X in più nei maschi. Per la determinazione del cariotipo con tecnica tradizionale è necessaria la coltura delle cellule fetali, ricavate dal liquido amniotico o dai villi coriali, e la successiva valutazione dell'assetto cromosomico tramite l'analisi al microscopio dei cromosomi in metafase.

Le colture cellulari, necessarie per lo sviluppo delle colonie di cellule fetali, purtroppo, implicano tempi di attesa che si

aggirano intorno ai 15-20 giorni. È possibile ottenere una risposta rapida (in sole 24/48 ore) sulle aneuploidie cromosomiche più comuni (cromosomi 13, 18, 21, X e Y), mediante una tecnica molecolare avanzata di amplificazione genica denominata Quantitative Fluorescent - Polimerase Chain Reaction (QF-PCR).

Tali risultati, tuttavia, sono parziali e comunque necessitano di una conferma dal cariotipo.

Nel caso di cariotipo da villi coriali, oltre alla coltura cellulare, si utilizza anche il metodo di analisi cromosomica cosiddetto "diretto", con il quale si esaminano le divisioni spontanee delle cellule (che si possono ottenere più rapidamente rispetto alle cellule in coltura), riuscendo così a fornire dei risultati preliminari entro 48-72h, che comunque devono essere confermati dal cariotipo ottenuto dalla coltura prolungata.

Nel caso di cariotipo da liquido amniotico, una parte del campione viene utilizzata per il dosaggio dell'Alfa Feto Proteina (AFP), sostanza prodotta dal feto che risulta elevata in presenza di alcune anomalie fetali quali, ad esempio, la spina bifida (malformazione della colonna vertebrale) e l'onfalocele (malformazione dell'addome).

Il riscontro di alte concentrazioni di AFP nel liquido amniotico è indicativo unicamente della necessità di eseguire un attento esame ecografico della morfologia fetale.

La citogenetica tradizionale, pur utilissima nell'individuare un gran numero di anomalie cromosomiche, numeriche e strutturali, è necessariamente limitata nelle sue possibilità diagnostiche da difficoltà tecniche e dal potere di risoluzione del microscopio.

## RISCHIO DI MANCANZA DI CRESCITA DELLA COLTURA

A volte è possibile che le cellule poste in coltura non crescano adeguatamente, con conseguente necessità di ripetizione del prelievo al fine di allestire nuove colture cellulari.

Questo problema è ben conosciuto, sebbene non sia molto frequente; avviene infatti 1 volta su 1000 in caso di cariotipo da liquido amniotico e 1 volta su 200 in caso di cariotipo da villi coriali.

## LIMITI DI ACCURATEZZA DELL'ESAME

Il cariotipo tradizionale, pur mettendo in evidenza le principali anomalie cromosomiche, presenta tuttavia dei limiti di accuratezza. Con tale esame, infatti, si indaga essenzialmente su quelle forme patologiche che interessano il numero e l'aspetto grossolano dei cromosomi.

Nulla si potrà sapere su un elevato numero (sebbene rare) di piccole alterazioni dei cromosomi (microdelezioni o microduplicazioni), che il più delle volte sfuggono alla diagnosi.



# Il Cariotipo Molecolare in diagnosi prenatale

## IL CARIOTIPO MOLECOLARE (ARRAY-CGH)

Grazie ai recenti progressi della citogenetica molecolare è adesso possibile esaminare i cromosomi in maniera più approfondita ed accurata, utilizzando il cosiddetto Cariotipo Molecolare, procedura diagnostica che impiega una tecnica molecolare innovativa conosciuta come array-CGH.

## ESAME APPROFONDITO DEI CROMOSOMI

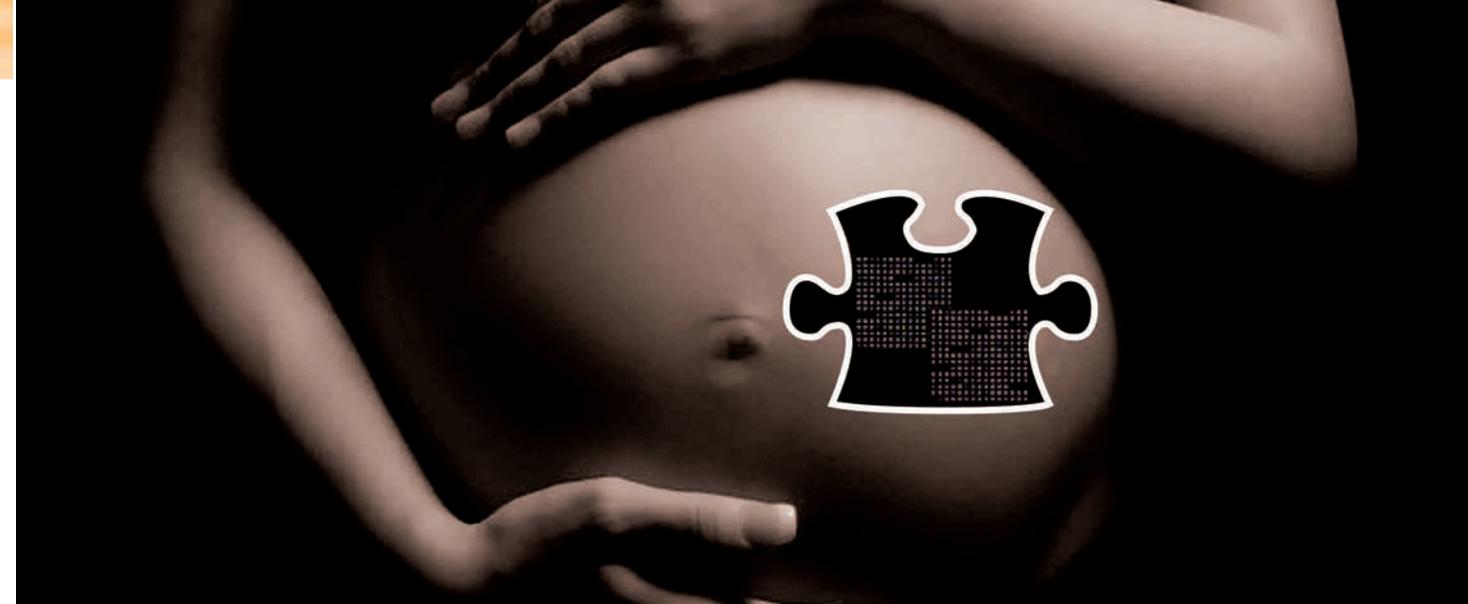
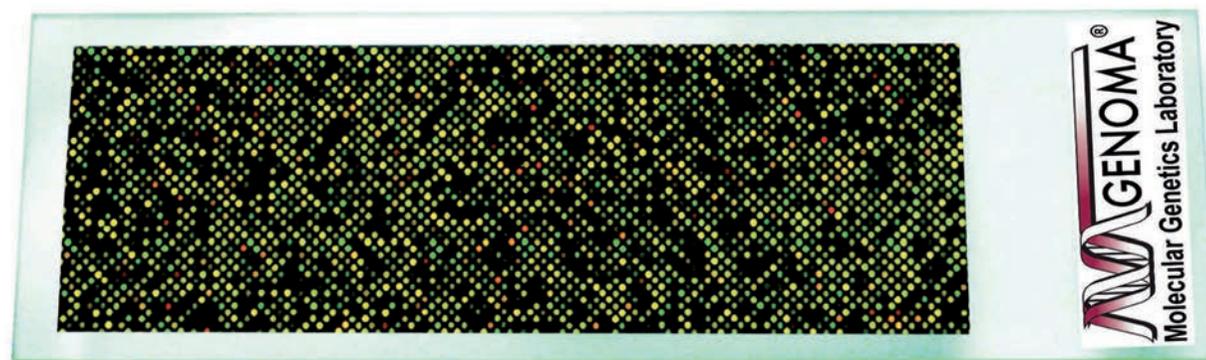
Rispetto all'esame citogenetico tradizionale, l'analisi molecolare dei cromosomi ha una risoluzione molto più elevata (100 volte). Ciò consente di identificare alcune patologie derivanti da alterazioni cromosomiche submicroscopiche, non evidenziabili tramite il cariotipo tradizionale, aumentando sensibilmente l'accuratezza dell'esame.

Il cariotipo molecolare, infatti, consente di studiare anche un gruppo di 100 patologie causate da microdelezione/microduplicazione cromosomica (es. Sindrome di DiGeorge, la Sindrome di Williams, la Sindrome di Prader-Willi/An-gelman) ed oltre 150 geni coinvolti in tali patologie cromosomiche submicroscopiche.

Inoltre, grazie ad una sofisticata analisi bioinformatica, si ha la possibilità di definire con esattezza non solo la regione genomica alterata ma anche i geni in essa contenuta, permettendo così di verificare la patogenicità dell'anomalia cromosomica riscontrata e valutare le conseguenze cliniche.

Il cariotipo molecolare rappresenta, inoltre, la tecnica ideale di approfondimento diagnostico di 2<sup>a</sup> livello, eseguita per integrare l'analisi citogenetica prenatale con tecnica tradizionale, ed è particolarmente indicato nei casi di:

- difetti dello sviluppo fetale evidenziati tramite ecografia, riconducibili ad una patologia cromosomica, il cui cariotipo tradizionale è però risultato normale;
- feto con anomalie cromosomiche individuate attraverso l'analisi citogenetica tradizionale (riarrangiamenti sbilanciati, riarrangiamenti de novo apparentemente bilanciati e markers).



## RISULTATI IN SOLI 3 GIORNI

Essendo una tecnica molecolare, che non necessita di coltura cellulare, con il Cariotipo Molecolare è possibile ottenere un'analisi cromosomica approfondita in soli 2-3 giorni, a differenza dei 15-20 giorni necessari con la tecnica tradizionale, riducendo al minimo i tempi di attesa dei risultati. Un vantaggio non trascurabile che consente di:

- escludere una patologia cromosomica entro pochi giorni dal prelievo;
- ridurre l'ansietà della gestante;
- gestire in largo anticipo un'eventuale intervento terapeutico, in caso di risultato patologico.

## RISULTATO ASSICURATO

L'Array-CGH è una metodica molecolare che non necessita di coltura cellulare, quindi non è soggetta al rischio di mancata crescita e, di conseguenza, di ripetizione del prelievo, garantendo un risultato in quasi la totalità dei casi.

## I VANTAGGI DEL CARIOTIPO MOLECOLARE

- Risultati su eventuali aneuploidie a carico di tutti i cromosomi entro 2-3 giorni;
- ridotta ansietà materna;
- possibilità di intervento terapeutico immediato in caso di risultato patologico;

- si sostituisce alla QF-PCR, tecnica limitata allo screening di soli 5 cromosomi;
- risoluzione 100 volte più elevata;
- screening di 100 sindromi cromosomiche da microdelezione/duplicazione e di oltre 150 geni.
- tecnica completamente automatizzata;
- ridotto rischio di errore;
- non necessita di coltura cellulare;
- nessun rischio di insuccesso della coltura, garantendo un risultato in quasi il 100% dei casi.
- ideale per approfondimenti diagnostici, ad integrazione dell'analisi citogenetica prenatale;
- particolarmente indicato nei casi di:
  - a) difetti dello sviluppo (ridotto accrescimento) e/o della struttura fetale evidenziati tramite ecografia, ma con cariotipo tradizionale normale;
  - b) feto con anomalie cromosomiche individuate attraverso l'analisi citogenetica tradizionale quali: riarrangiamenti sbilanciati; riarrangiamenti de novo apparentemente bilanciati; markers cromosomici.

I limiti di tale tecnica, in ambito prenatale, sono rappresentati dall'impossibilità di identificare riarrangiamenti cromosomici bilanciati (non patologici) e i mosaicismi con una linea cellulare scarsamente rappresentata (inferiore al 10%).

# Diagnosi Prenatale con analisi del DNA

## LA DIAGNOSI PRENATALE GENETICA (STUDIO DNA)

Da qualche anno, in considerazione della frequenza di alcune malattie genetiche ereditarie, è invalso l'uso di valutarne alcune sullo stesso campione che viene utilizzato per l'esame dei cromosomi.

La Diagnosi Prenatale GENETICA, con studio del DNA, consiste nell'effettuare nel feto, oltre all'esame del cariotipo tradizionale o molecolare, anche uno screening genetico multiplo, diretto alla diagnosi delle gravi malattie genetiche più frequenti nella popolazione Italiana, quali:

- Fibrosi Cistica;
- Sindrome del Cromosoma X Fragile (ritardo mentale);
- Sordità Congenita;
- Distrofia Muscolare di Duchenne-Becker;
- Atrofia Muscolare Spinale (SMA);
- diverse altre malattie genetiche.

Queste malattie possono essere trasmesse da genitori portatori sani, totalmente inconsapevoli di esserlo. In tal modo la maggior parte delle persone pensa di non correre rischi, mentre purtroppo i difetti genetici sono molto più comuni di quanto si creda.

Si può inoltre effettuare la diagnosi prenatale per la presenza di una specifica malattia genetica familiare, segnalandolo al momento della prenotazione e ribadendolo in sede di consulenza.

Il tempo necessario per la diagnosi è di circa 5-7 giorni, o 48 ore nei casi di procedura d'urgenza.

Qualora fosse necessario o in caso di richiesta della paziente (familiarità o sospetto ecografico), il nostro Centro è attrezzato per eseguire altri test genetici per lo screening o la diagnosi di centinaia di malattie genetiche, utilizzando il DNA ottenuto dallo stesso campione fetale, senza la necessità di effettuare un nuovo prelievo.

In caso non si desiderasse effettuare tutti gli esami, ma solo uno o più di questi, la paziente può comunicare la sua scelta al ginecologo che eseguirà l'ecografia preliminare all'amniocentesi o villocentesi (il costo verrà computato in relazione agli esami scelti).

## DIAGNOSI PRENATALE MOLECOLARE INFETTIVOLOGICA

In caso di necessità diagnostica, l'analisi del cariotipo fetale può essere integrata dalla diagnostica prenatale Molecolare infettivologica, che consiste nell'effettuare la ricerca con tecniche molecolari della presenza del genoma di agenti infettivi (es. CMV, HSV, VZV, Rubeovirus, HIV, Toxoplasma gondii, Parvovirus).

Il vantaggio del ricorso alla tecnica molecolare (Polimerase Chain Reaction - PCR) risiede nel fatto che si ricerca direttamente il genoma, ossia la forma replicativa, dell'agente infettivo, superando i metodi tradizionali indiretti che esprimono la produzione anticorpale fetale (IgM). Il tempo necessario per la diagnosi è di circa 2-3 giorni.

# Screening Genetico Multiplo

## FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica (FC) è una grave malattia ereditaria che colpisce alla nascita 1 bambino su 2500. La FC rappresenta la malattia più diffusa nel nostro Paese e in Europa; in Italia vengono diagnosticati circa 200 nuovi casi di FC l'anno. Nei pazienti affetti da FC, le secrezioni (cioè i liquidi biologici come il muco, il sudore, la saliva, lo sperma, i succhi gastrici) sono molto più dense del normale. I problemi più gravi sono a carico dei polmoni, dove il muco estremamente denso può causare problemi respiratori e infezioni. Sebbene il decorso e la prognosi della fibrosi cistica sono notevolmente migliorati negli ultimi decenni, allo stato attuale la guarigione non è possibile e la durata media della vita è comunque ancora ridotta rispetto a quella della popolazione generale.

La FC è una malattia che si trasmette con modalità autosomica recessiva, determinata da alterazioni del DNA, chiamate "mutazioni", che insorgono nel gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Negli soggetti malati, entrambe le copie del gene sono alterate.

Gli individui che possiedono una sola copia del gene alterato e una normale sono invece privi di ogni sintomo, ma sono portatori sani e avranno una probabilità del 25 % di avere figli affetti da FC se incontrano un partner anch'esso portatore sano. In Italia, la frequenza dei portatori della malattia è di circa 1 su 25, cioè sono circa 3 milioni le persone che, a loro insaputa, possono trasmettere il gene mutato ai loro figli.

Oggi, attraverso un test genetico (studio del DNA), è possibile eseguire sul liquido amniotico o sui villi coriali la ricerca delle mutazioni più frequenti che causano la FC (screening 34 o 70 o 300 mutazioni), che nel complesso permette di identificare circa l'85% dei casi di FC nella nostra popolazione.

Se l'analisi molecolare dovesse riscontrare una mutazione, permane comunque un rischio residuo di circa 1 su 500 che il feto sia affetto da FC, per la presenza di un'altra mutazione più rara.

In questi casi, i pazienti verranno contattati dal genetista del centro che, in sede di consulenza, illustrerà il significato di tale esito e suggerirà un test di approfondimento di secondo livello, che prevede l'analisi di mutazione dell'intero gene, con conseguente ricerca di tutte le mutazioni sinora conosciute.

## X-FRAGILE (RITARDO MENTALE)

La sindrome di Martin-Bell o del cromosoma X fragile è la forma più comune di ritardo mentale dopo la sindrome di Down, in quanto interessa 1:4000 maschi e 1:6000 femmine. Una donna su 150-400 (a seconda della popolazione dei riferimento) è portatrice sana di questa malattia.

L' X-Fragile è una malattia ereditaria causata dall'alterazione di un gene (FMR1) localizzato nel cromosoma X, e colpisce molto più frequentemente i maschi rispetto alle femmine, dato che queste ultime possiedono due copie del cromosoma X.



Lo sviluppo mentale delle persone affette da tale malattia è molto vario. Alcune mostrano capacità cognitive quasi normali, altre un lieve ritardo mentale, altre ancora un ritardo mentale più grave.

È noto che nella maggior parte dei casi di X-Fragile, l'alterazione responsabile della sindrome è l'espansione, attraverso le generazioni, di un tratto di DNA del gene FMR1, costituito da una sequenza ripetuta di tre basi nucleotidiche (CGG). Mentre nelle persone normali queste basi sono ripetute in un numero variabile da 55 a 58 volte, nelle persone malate sono invece ripetute più di 200 volte.

Questa espansione provoca il mancato funzionamento del gene FMR1, e si chiama mutazione completa.

Quasi tutti i maschi con la mutazione completa presentano i sintomi della malattia, mentre circa la metà delle femmine

presentano ritardo mentale di grado variabile (da lieve a grave) e tratti fisici caratteristici.

Alcune persone possiedono un numero di ripetizioni intermedie all'interno del gene FMR1 (da 56 a 200) che non provocano alcun effetto.

Questa alterazione intermedia è detta pre-mutazione, e gli individui che la possiedono sono portatori sani, perché nelle generazioni successive le ripetizioni possono aumentare causando la mutazione completa.

Ricorrendo al test genetico prenatale, su DNA estratto da amniociti o villi coriali, è oggi possibile definire il numero di triplette ripetute CGG e quindi accertare se nel feto sia avvenuta un'espansione a mutazione completa e, di conseguenza, se questo sia affetto da X-Fragile.



### ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA)

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia neuro-muscolare caratterizzata dalla progressiva morte dei motoneuroni, le cellule nervose del midollo spinale che impartiscono ai muscoli il comando di movimento.

La SMA colpisce circa 1 neonato ogni 10.000 e costituisce la più comune causa genetica di morte infantile.

Ne esistono tre forme, di cui la I è la più grave e interessa circa la metà dei pazienti. In questo caso, i bambini mostrano segni della malattia già alla nascita o nei primi mesi; si tratta di segni gravi e progressivi di insufficienza respiratoria.

I bambini affetti dalla forma II, detta anche forma intermedia, acquisiscono la capacità di stare seduti ma non di camminare autonomamente.

Questi bimbi presentano spesso anche complicanze respiratorie e altri segni, quali la scoliosi, ma nel complesso la forma è molto più stabile.

La forma III è la meno grave; spesso esordisce dopo i primi anni ed è sempre associata alla capacità di riuscire a camminare, anche se in alcuni casi questa capacità può essere perduta successivamente.

La malattia è causata da un difetto nel gene SMN1 che porta alla produzione di livelli insufficienti di una proteina chiamata SMN (Survival Motor Neuron). La modalità di trasmissione è autosomica recessiva: i genitori sono entrambi portatori sani del difetto genetico e hanno il 25% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei figli (si stima che in Italia vi sia 1 portatore sano ed inconsapevole ogni 35-50 soggetti). Le tre forme sono dovute a mutazioni nello stesso gene.

Il test della SMA sarà eseguito con tecniche di sequenziamento *Next Generation Sequencing (NGS)* tramite le quali si valuterà la presenza delle delezioni patologiche (omozigoti) del gene SMN1, associate alla malattia, che vengono riscontrate in oltre il 90% delle forme di SMA.

### DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE/BECKER

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una malattia genetica degenerativa delle fibre muscolari, che provoca una progressiva perdita di forza muscolare, con riduzione delle abilità motorie.

La DMD è determinata da alterazioni di un gene localizzato nel cromosoma X, che contiene le informazioni per la produzione di una proteina chiamata distrofina. Le mutazioni, possono essere di vario tipo e comprendono sia delezioni (le più frequenti), sia sostituzioni nucleotidiche, ma tutte hanno come effetto quello di causare l'assenza totale della proteina.

Altre mutazioni nello stesso gene, ma che non causano l'assenza totale della distrofina, sono responsabili di una forma molto più benigna di distrofia, la Distrofia Muscolare di Becker (DMB).

Come la maggior parte delle malattie legate al cromosoma X, la DMD si manifesta solo nei maschi (che hanno un solo cromosoma X), mentre le femmine, a parte alcune eccezioni, sono portatrici sane (perché possiedono un altro cromosoma X, oltre a quello mutato, che può compensarne le funzioni). L'incidenza alla nascita dei maschi affetti è di 1 su 3000-3500.

L'analisi molecolare prenatale del gene della distrofina permette di ricercare nel DNA fetale la presenza delle mutazioni (delezioni) più frequenti del gene, che nel loro complesso costituiscono causa di circa l'80% dei casi di DMD nella popolazione Italiana.

### SORDITÀ CONGENITA

La sordità congenita è una malattia molto comune che colpisce, nella popolazione italiana, circa 6 milioni di persone. Ha una frequenza di circa 1/1000 nati e nel 60% dei casi si tratta di forme di sordità ereditaria.

Esistono molte forme di sordità ereditaria, con diverse modalità di trasmissione: autosomica recessiva in circa il 75% dei casi; autosomica dominante in circa il 20%; legata al cromosoma X in circa il 5%; mitocondriale in meno dell'1%.

Il gene connessina 26 (Cx26, indicato anche con la sigla GJB2), è il responsabile di circa l'80% dei casi di sordità autosomica recessiva (nell'area del bacino del Mediterraneo addirittura del 90% dei casi).

L'analisi molecolare prenatale del gene CX26 permette di ricercare nel DNA fetale la presenza delle mutazioni più frequenti che causano la malattia. Ad oggi sono state identificate ben 90 mutazioni del gene CX26.

Se dall'esame dovesse risultare la presenza di una mutazione, i pazienti verranno contattati dal genetista del centro che, in sede di consulenza, illustrerà il significato di tale esito e suggerirà un test di approfondimento di 2° livello, che prevede l'analisi di mutazione dell'intero gene, con conseguente ricerca di tutte le mutazioni sinora descritte.





# PrenatalScreen®

PrenatalScreen® è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire nel feto un'analisi multipla di **oltre 1.000 malattie genetiche**, tra cui quelle più frequenti nella popolazione italiana, come la Fibrosi Cistica, l'Anemia Falciforme, la Talassemia, la Sordità Ereditaria.

PrenatalScreen® consente alla gestante di conoscere, attraverso l'analisi del DNA fetale, se il bambino è affetto da gravi malattie genetiche.

PrenatalScreen® è indicato nei seguenti casi:

- anamnesi personale/familiare di malattie genetiche ereditarie;
- per le gestanti che desiderano ridurre il rischio di una malattia genetica nel feto;
- per gravidanze ottenute sia tramite concepimento naturale che mediante l'accesso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA);
- per le coppie che hanno fatto ricorso a tecniche di fecondazione eterologa.



Un sofisticato  
test genetico  
prenatale  
che permette  
di prevenire  
oltre 1000  
malattie fetali

## PrenatalScreen® permette di identificare nel feto la presenza di oltre 1.000 malattie genetiche gravi

PrenatalScreen® viene eseguito su DNA estratto da cellule fetali presenti nel liquido amniotico, e prelevate mediante amniocentesi, oppure nei villi coriali, prelevate mediante villocentesi. La sua finalità è lo studio nel feto di malattie genetiche gravi, tra cui quelle più frequenti nella popolazione italiana.

I geni sono stati selezionati in base all'incidenza nella popolazione delle malattie causate da mutazioni in tali geni, alla gravità del fenotipo clinico alla nascita ed all'importanza del quadro patogenetico associato, seguendo le indicazioni dell'American College of Medical Genetics (ACMG) (Grody et al., Genet Med 2013;15:482-483).

### GENOMICA DI NUOVA GENERAZIONE E DIAGNOSI PRENATALE

Negli ultimi anni, gli straordinari progressi conseguiti nel settore della genomica e delle biotecnologie hanno posto le basi per leggere e comprendere le informazioni contenute nel genoma fetale.

In particolare, ci permettono oggi di accedere alla sequenza del DNA in modo più facile ed efficace, fornendo una valutazione approfondita dell'informazione genetica del feto.



# PrenatalScreen®

## ACCURATEZZA DEL TEST

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza **superiore al 99%**.

Benché questo test sia molto accurato bisogna sempre considerare i limiti dell'esame, descritti nel consenso informato.

## COME VIENE EFFETTUATO IL TEST

Il test PrenatalScreen® viene eseguito sul DNA estratto da un campione di liquido amniotico o villi coriali. Il prelievo di liquido amniotico (amniocentesi) viene eseguito per via trans-addominale, sotto controllo ecografico, tra la 15° e la 18° settimana di gestazione.

Il prelievo di villi coriali (villocentesi) viene effettuato per via trans-addominale sotto controllo ecografico, tra la 11° e la 13° settimana di gestazione.

Attraverso un processo tecnologico avanzato di sequenziamento massivo parallelo (MPS), che impiega tecniche di *Next Generation Sequencing* (NGS), si sequenziano totalmente **744 geni**.

Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica, per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.

## RISULTATI OTTENIBILI CON IL TEST



### “POSITIVO”

**Presenza di una o più mutazioni:** indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni. Il nostro genetista, in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il significato del risultato del test ed, eventualmente, prospetterà la necessità di estendere l'esame ai genitori, al fine di verificare la trasmissione ereditaria della variante riscontrata.

Le mutazioni riscontrabili tramite il test possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

- **con significato patologico noto;**
- **con significato benigno** in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico;
- **con significato incerto** in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica.



### “NEGATIVO”

**Assenza di mutazioni:** indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati.

Tale risultato riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate, ma non può garantire che il feto sia sano.



# Esami eseguibili in diagnosi prenatale

## LA DIAGNOSI PRENATALE tradizionale

- **cariotipo tradizionale** (con risultati entro circa 15 gg.);
- **risposta rapida** entro 24/48 ore mediante QF-PCR (cromosomi 13, 18, 21, X e Y);
- **dosaggio alfa-feto proteina - AFP** (solo in caso di Amniocentesi).

## LA DIAGNOSI PRENATALE molecolare

- **cariotipo molecolare** mediante tecnica Array-CGH (con risultati su eventuali aneuploidie a carico di tutti i cromosomi entro 2-3 giorni);
- **screening di 100 patologie cromosomiche** da microdelezione/duplicazione e di oltre 150 geni;
- **dosaggio alfa-feto proteina - AFP** (solo in caso di Amniocentesi).

*La risposta rapida entro 24/48 ore mediante QF-PCR non è inclusa in quanto non necessaria. Infatti il cariotipo molecolare fornisce già in tempi rapidi (entro 2-3 giorni) i risultati di eventuali anomalie su tutti i cromosomi.*

## LA DIAGNOSI PRENATALE genetica

- **cariotipo tradizionale** (con risultati entro circa 15 gg.)
- oppure, **cariotipo molecolare** con tecnica Array-CGH (con risultati su tutti i cromosomi entro 2-3 giorni);
- **risposta rapida** entro 24/48 ore mediante QF-PCR (cromosomi 13, 18, 21, X e Y - *solo con cariotipo tradizionale*);
- **screening di oltre 100 patologie cromosomiche o genetiche** submicroscopiche (solo con cariotipo molecolare);
- **dosaggio alfa-feto proteina** (solo amniocentesi)
- **Ricerca con tecniche molecolari di agenti infettivi**, con risposta entro 2-3 giorni (se indicata);
- **screening per Fibrosi Cistica** (gene CFTR);
- **screening per Ritardo Mentale** o Sindrome dell'X fragile (gene FRAXA);
- **screening per Sordità congenita/ereditaria** (Gene GJB1 o CX26);
- **screening per Distrofia Muscolare** di Duchenne/Becker (gene Distrofina);
- **altre malattie genetiche** (su richiesta);
- **ricerca di specifiche mutazioni** per qualsiasi malattia genetica (su richiesta e previa approvazione del centro).
- PrenatalScreen<sup>®</sup> (su richiesta)  
Screening di 723 geni associati a oltre 1000 malattie genetiche, eseguito mediante tecnica Next Generation Sequencing (sequenziamento completo dei geni investigati).

## LA DIAGNOSI PRENATALE molecolare infettivologica

Ricerca, con tecniche molecolari, della presenza del genoma di uno o più dei seguenti agenti infettivi:

- **Citomegalovirus (CMV)**;
- **Herpes simplex (HSV1/2)**;
- **Varicella Zooster (VZV)**;
- **Rubeovirus**;
- **HIV**;
- **Toxoplasma gondii**;
- **Parvovirus (B19)**.





# Informativa esami prenatali

La sottoscritta Sig.ra .....

Data di nascita ..... Luogo di nascita .....

Residente a ..... Via .....

dichiara di essere stata debitamente informata, anche mediante la consegna dell'opuscolo informativo "**Diagnosi Prenatale - Guida per le gestanti**", circa la possibilità di sottoporsi all'/agli esame/esami proposto/proposti, nonché di aver avuto l'opportunità di richiedere chiarimenti al riguardo, ricevendo esaurienti spiegazioni dal medico proponente.

Avendo compreso pienamente i vantaggi e i rischi connessi agli esami suddetti, dichiara liberamente di:

**ACCONSENTIRE**                       **NON ACCONSENTIRE**

all'esecuzione di (*precisare*) .....

La sottoscritta dichiara di aver letto e compreso l'informativa ex art. 13 D.lgs n. 196 del 30 giugno 2003, concernente "la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali", ed ai sensi del citato D.lgs

**AUTORIZZA**                                       **NON AUTORIZZA**

al trattamento dei propri dati personali e sensibili, per le finalità e con le modalità descritte nell'informativa (tale consenso sarà considerato valido per ogni ulteriore accesso sino ad eventuale revoca o rettifica da parte dell'interessato).

DATA .....

FIRMA DELLA PAZIENTE  
*o del Rappresentante Legale*

.....

Ho discusso questo consenso informato con la paziente, fornendo tutte le spiegazioni ed i chiarimenti richiesti.

DATA .....

Nome, Cognome e firma  
*del medico che ha informato la paziente*

.....



**PRENATALBOOK**  
**Diagnosi Prenatale**  
**GUIDA PER LE GESTANTI**

**PRENATALBOOK**  
**Diagnosi Prenatale**  
**GUIDA PER LE GESTANTI**

Realizzato in collaborazione con:



[www.laboratoriogenoma.eu](http://www.laboratoriogenoma.eu)

