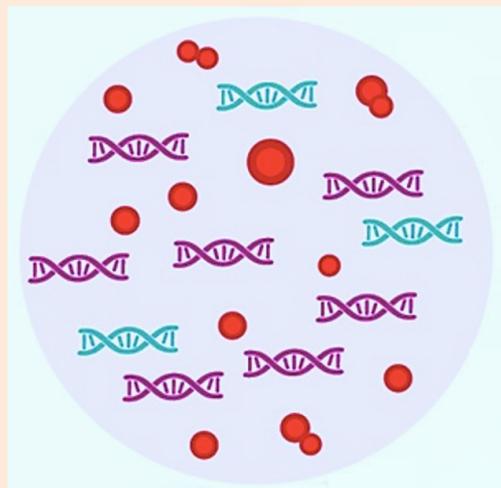


# Test prenatale «non-invasivo» (NIPT)

Valutazione del rischio delle anomalie cromosomiche fetali mediante analisi del DNA placentare nel sangue materno

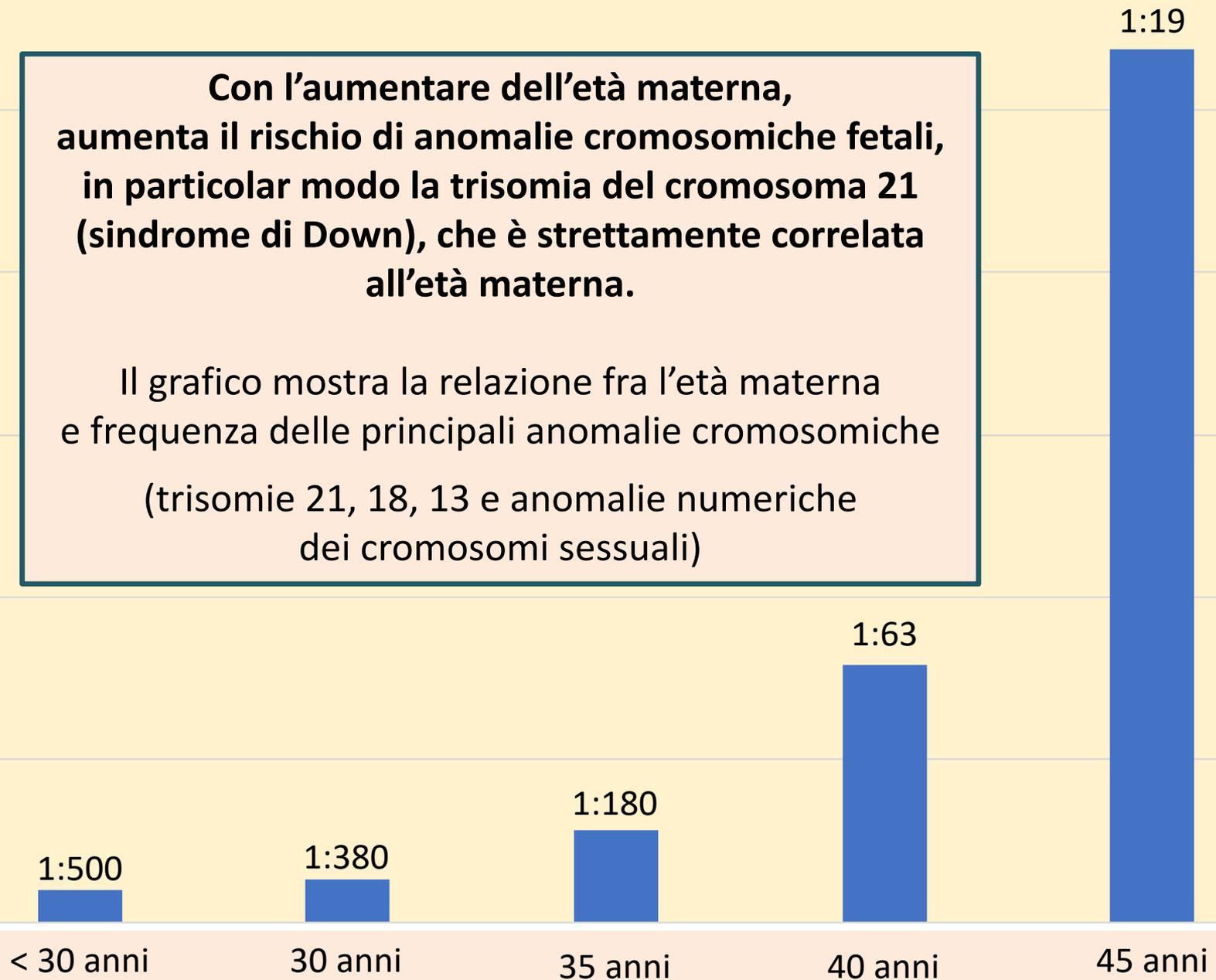
*Dott. Ettore Cariati*



[ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it](mailto:ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it)

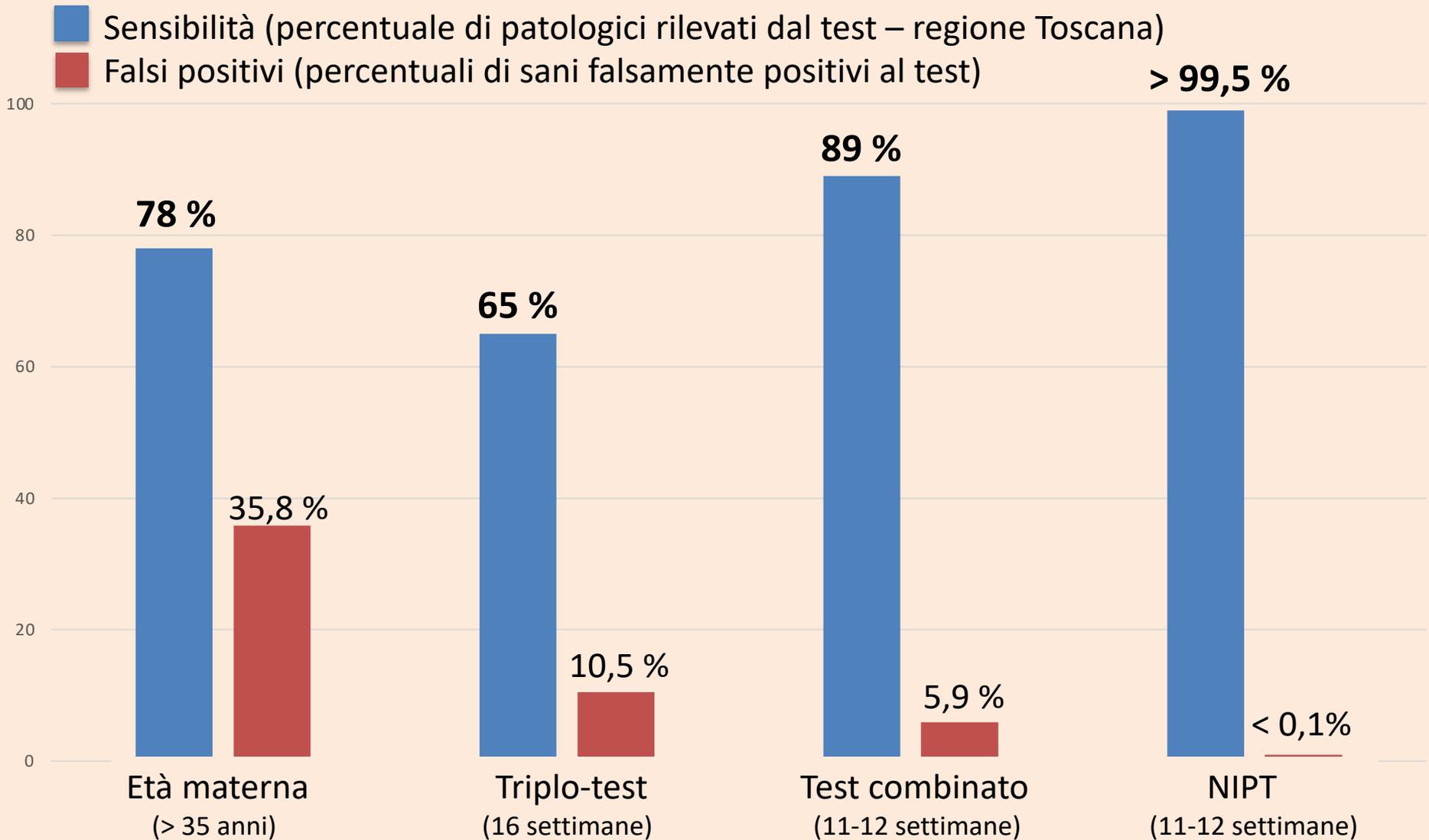
**Con l'aumentare dell'età materna, aumenta il rischio di anomalie cromosomiche fetali, in particolar modo la trisomia del cromosoma 21 (sindrome di Down), che è strettamente correlata all'età materna.**

Il grafico mostra la relazione fra l'età materna e frequenza delle principali anomalie cromosomiche (trisomie 21, 18, 13 e anomalie numeriche dei cromosomi sessuali)

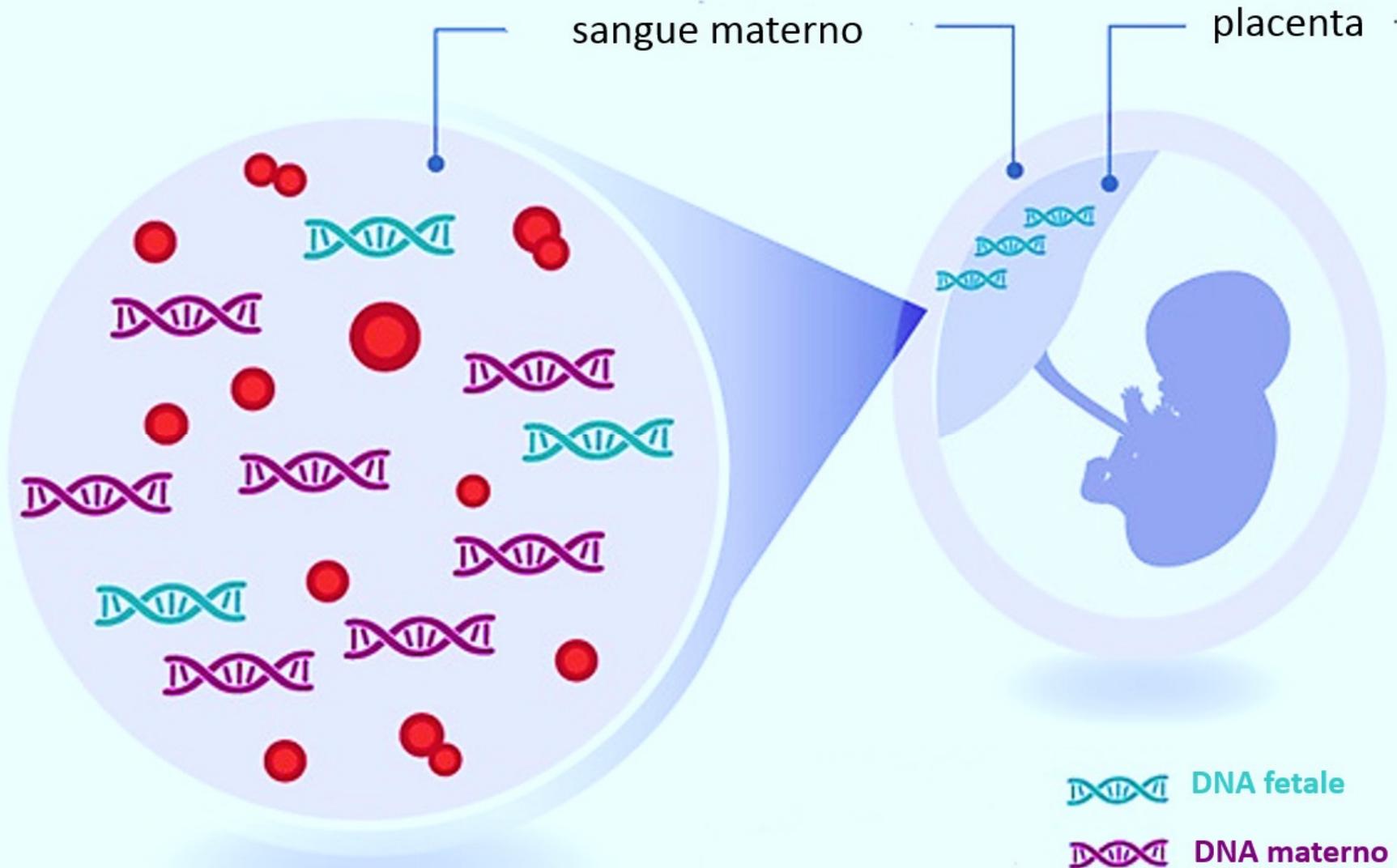


# Vi sono molti criteri per lo *screening* della sindrome di Down

Il più conosciuto è l'età materna. Il più nuovo, e anche il più sensibile, è il Test Prenatale Non-invasivo (NIPT)



Il DNA placentare (*cff*-DNA)  
è un materiale genetico rilasciato dalle cellule della placenta,  
che circola nel sangue materno durante la gravidanza.

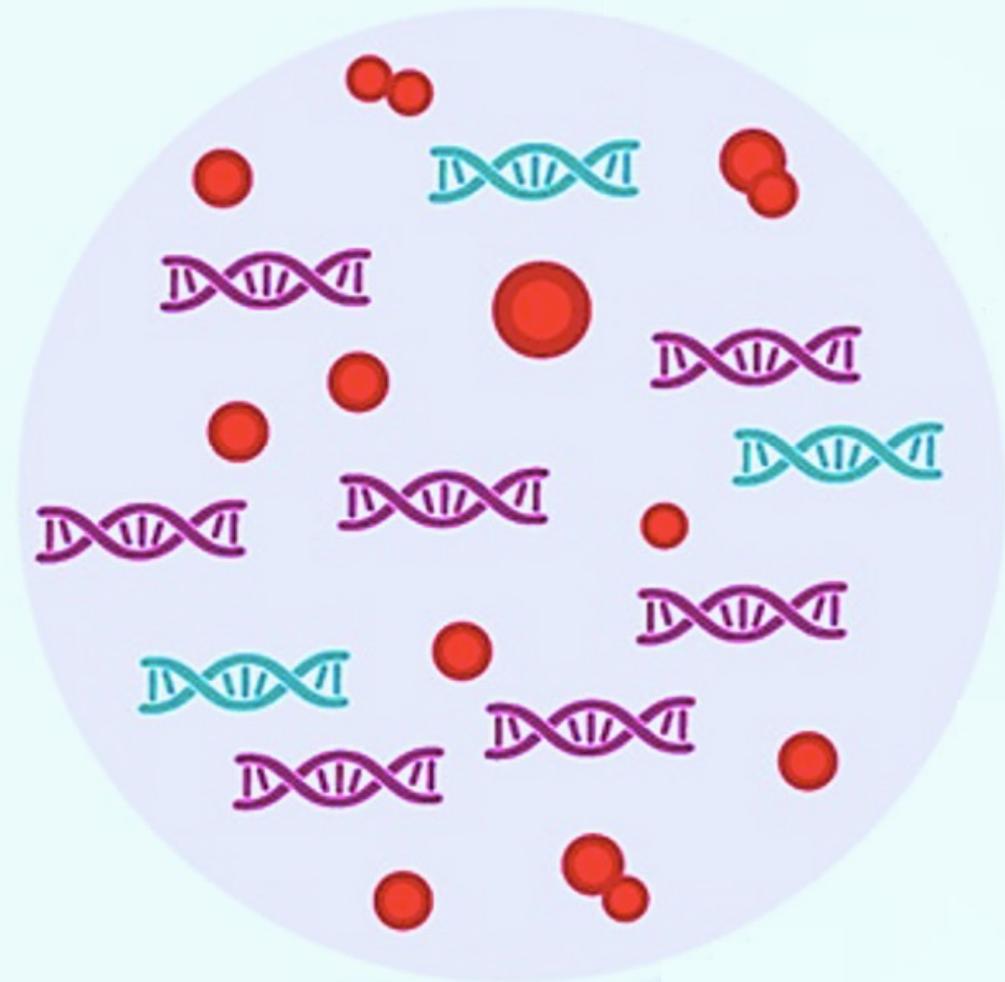


Il *cff*-DNA nasce dalle cellule, dette trofoblasti, che compongono la placenta, ed è molto frammentato; i frammenti del DNA, infinitamente piccoli, attraversano facilmente le barriere placentari ed entrano nel flusso sanguigno materno.

Gli studi hanno dimostrato che il *cff*-DNA può essere osservato già nel corso della 7<sup>a</sup> settimana; la sua quantità aumenta con il progredire della gravidanza.

Dopo la nascita, il *cff*-DNA si riduce rapidamente e dopo circa 2 ore non è più rilevabile.

Pertanto, non è possibile che il *cff*-DNA che noi analizziamo sia di una precedente gravidanza.



Il test può identificare le anomalie numeriche dei cromosomi fetali, causate da un cromosoma soprannumerario:

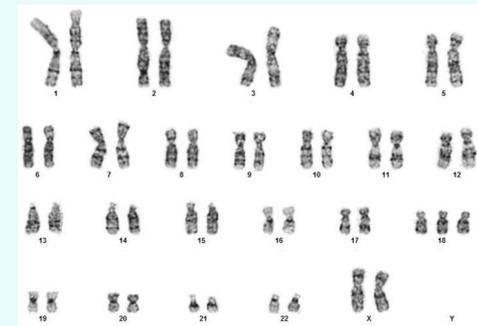
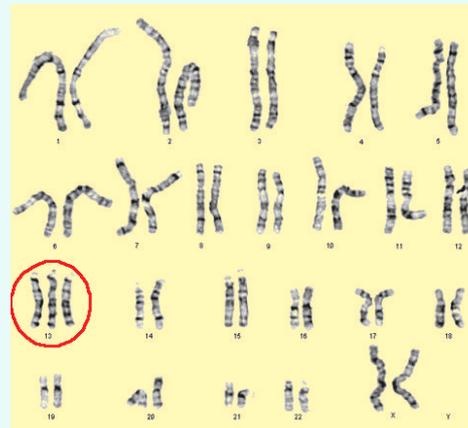
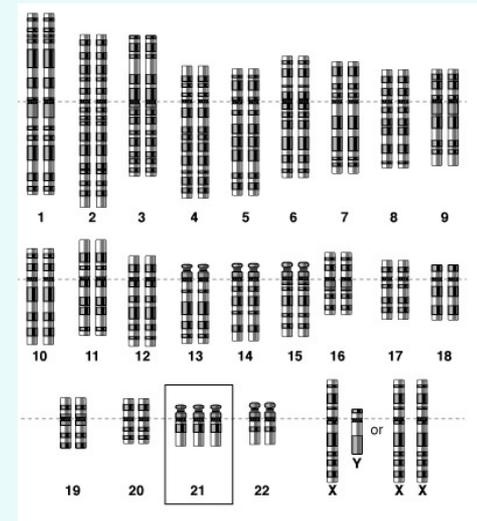
- trisomia 21 (sindrome di Down)
- trisomia 18 (sindrome di Edwards)
- trisomia 13 (sindrome di Patau)

La sindrome di Down è la più frequente, specie nelle gestanti in età avanzata.

Le sindromi di Edwards e di Patau sono più rare e più gravi: la maggior parte dei neonati affetti da queste due sindromi muoiono entro i primi mesi di vita.

Il test *cff*-DNA può anche rilevare anomalie numeriche dei cromosomi sessuali, come la

- mancanza di un cromosoma X (sindrome di Turner)
- presenza, nel maschio, di un cromosoma Y e due X (sindrome di Klinefelter)



Il test prenatale non invasivo, oltre alle classiche anomalie numeriche dei cromosomi 21, 18, 13, X e Y, può rilevare le anomalie numeriche di altri cromosomi, anche se tali condizioni sono molto rare in quanto sono spesso causa di aborto spontaneo.

Inoltre, il NIPT può rilevare anomalie sbilanciate della struttura dei cromosomi, come duplicazioni o delezioni di alcune regioni, di dimensioni superiori a 7 Mb (megabasi).

In questo modo con il NIPT screening si possono rilevare condizioni di microdelezione / microduplicazione dei cromosomi, come la microdelezione del cromosoma 22 (22q11.2), associata alla sindrome di DiGeorge.

Prima di sottoporsi al test prenatale non invasivo,  
le gestanti devono essere informate  
sulle caratteristiche del test.

In particolare, su:

1. *Performances* del test del DNA fetale (parametri di sensibilità, falsi positivi, percentuale di fallimenti del test)
2. Importanza dell' ecografia prenatale «esperta»
3. Importanza della "frazione fetale" (% di DNA fetale sul totale del DNA nel sangue materno)
4. Importanza della conferma diagnostica nei casi positivi allo screening

## Sensibilità e falsi positivi del NIPT

Anomalia cromosomica	N.	Sensibilità (%)	Falsi Positivi (%)
Trisomia 21	1963	99,7	0,04
Trisomia 18	563	97,9	0,04
Trisomia 13	119	99,0	0,04
Monosomia X	36	95,8	0,14
Altre anomalie cromosomi sessuali	17	100,0	0,004
Trisomia 21 gravidanze gemellari	24	100,0	0,000

Gil MM, 2017

La sensibilità del NIPT è molto alta per le trisomie più importanti (21, 18 e 13), minore per la monosomia X (sindrome di Turner).

La valutazione delle anomalie dei cromosomi sessuali, e quelle delle gravidanze gemellari, pur mostrando una altissima sensibilità, richiedono cautela, per il numero di casi ancora limitato.

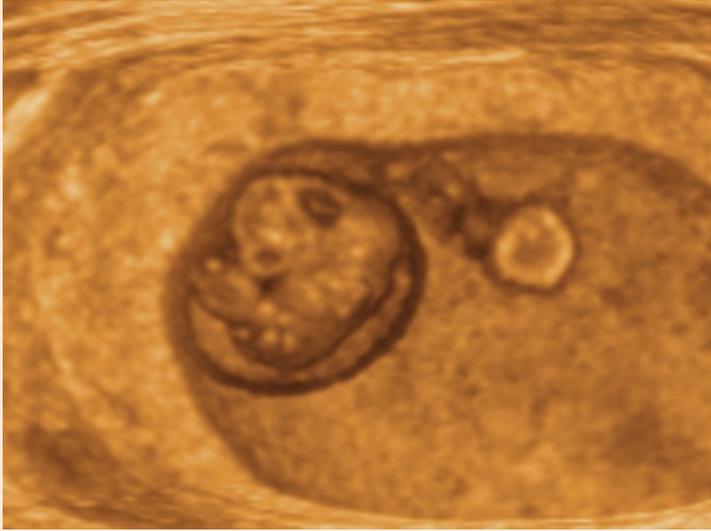
# Fallimento del Test

*(per fallimento della procedura di analisi o per la presenza di una frazione fetale ridotta)*

Con le tecniche di sequenziamento utilizzate (sequenziamento massivo parallelo), la percentuale di fallimento riportata dalla letteratura internazionale è **1,58%**.  
(**1,3%** ipotizzando la ripetizione del prelievo in 2/3 dei casi di fallimento)

**Nei casi di fallimento del test vi è maggior rischio di anomalie cromosomiche.**  
**In questi casi si raccomanda una adeguata consulenza e deve essere offerta la possibilità di sottoporsi ad un test diagnostico (preferibilmente amniocentesi)**

## Ruolo dell'ecografia prenatale "esperta"



L'esame ecografico "esperto" consente di diagnosticare:

- i casi con translucenza nucale aumentata, espressione di anomalie cromosomiche, malformazioni e anomalie genetiche;
- i difetti congeniti fetali rilevabili alla fine del 1° trimestre di gravidanza;

**condizioni nelle quali lo screening mediante il test del *cff*-DNA non è indicato** e si devono suggerire altre soluzioni diagnostiche (villocentesi, amniocentesi)

# Importanza della “frazione fetale”

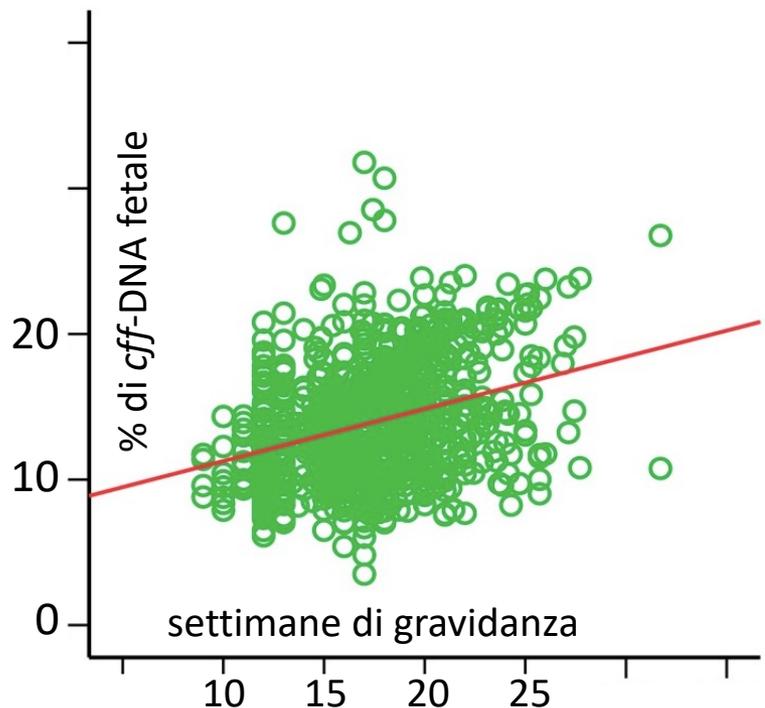
(% di *cff*-DNA sul totale del *cf*-DNA nel sangue materno)

La sensibilità del *cff*-DNA test è direttamente correlata alla percentuale di frazione fetale del DNA rispetto al totale del DNA “libero” presente nel sangue materno.

Frazione fetale (%)	Sensibilità (%)	<i>cff</i> -DNA positivo aumento del rischio	<i>cff</i> -DNA negativo riduzione del rischio
4	62.1	620 volte	3 volte
6	97.6	980 volte	42 volte
8	100	1000 volte	7350 volte
≥ 9	100	1000 volte	≥ 10.000 volte

# Importanza della “frazione fetale”

(% di *cff*-DNA sul totale del *cf*-DNA nel sangue materno)



Xu XP, 2016

La percentuale di *cff*-DNA sul totale del *cf*-DNA presente nel sangue materno, aumenta con il progredire della gravidanza.

Pertanto, la sensibilità del test è correlata all'epoca di gravidanza.

La sensibilità del test diventa soddisfacente dopo la 11<sup>a</sup> settimana di gravidanza. La migliore strategia, per avere garanzia di una frazione fetale soddisfacente ed evitare che i casi con sospetta patologia fetale vengano sottoposti allo screening con il NIPT, prevede di programmare l'esecuzione del test sempre dopo l'ecografia del 1° trimestre.

## Conclusioni e “take home messages”



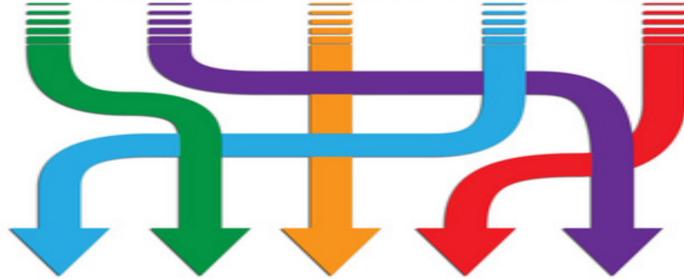
- Il test di screening del *cff*-DNA non si deve effettuare prima della 11<sup>a</sup> settimana di gravidanza, preferibilmente dopo aver eseguito una accurata ecografia per:
  - 1) datare correttamente la gravidanza
  - 2) diagnosticare i casi di aborto e le gravidanze gemellari
  - 3) escludere i casi di sospetta anomalia fetale
- Il referto deve riportare l'indicazione della “frazione fetale”, per poter dare una corretta interpretazione ai risultati

## Conclusioni e “take home messages”

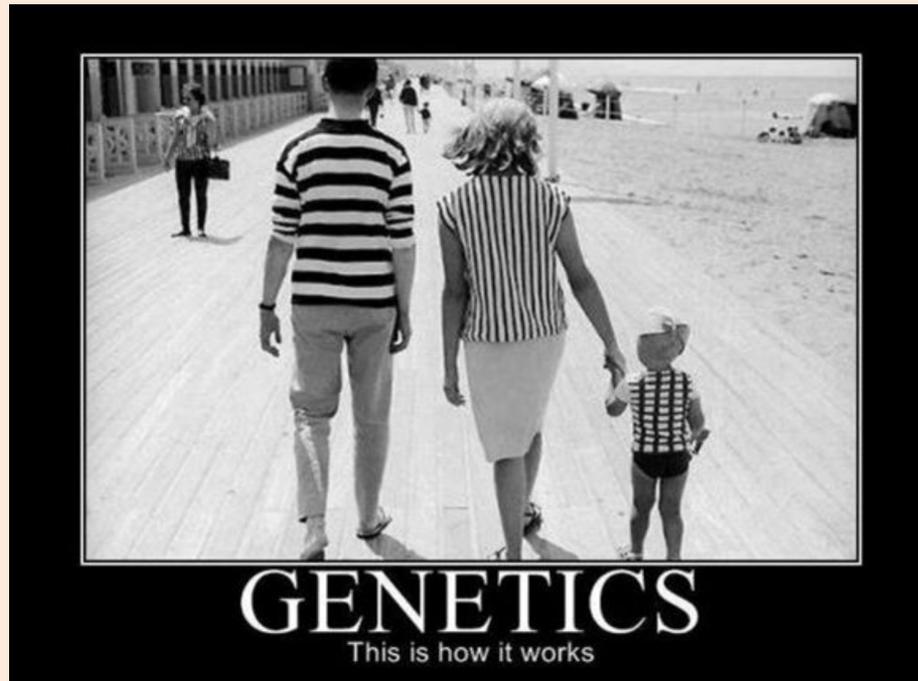


- I risultati del test di screening *cff*-DNA devono essere **SEMPRE** interpretati dallo specialista, prima di essere consegnati alla paziente.
- Nei casi di fallimento per “bassa frazione fetale” si può ripetere il prelievo, comunicando alla paziente che il rischio di trisomie è maggiore di quello già calcolato. Considerare l’opzione diagnostica (preferibilmente amniocentesi).
- **EVITARE ASSOLUTAMENTE IL “fai da te”**. Il *cff*-DNA è un test di screening complesso, che richiede un livello di conoscenze che solo uno specialista della materia possiede.

## Informazioni pratiche



- Non è necessario essere digiuna
- Il prelievo è preceduto dall'ecografia per valutarne la fattibilità
- La tipologia del test (5 anomalie o screening completo, *screening* delle microdelezioni e microduplicazioni) si può decidere dopo il colloquio
- I tempi di analisi sono variabili, in relazione alla tipologia del test:
  - 5 anomalie ▷ 3-5 giorni
  - *screening* completo 5-7 giorni (dopo 3-5 giorni si consegna il referto delle 5 anomalie)



per informazioni e appuntamenti

[ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it](mailto:ettore.cariati@crocerossatorrigiani.it)

335/323.445 (sms o Whatsapp)