

## Screening e Diagnosi prenatale della **sindrome di Down** ed altre **anomalie cromosomiche** fetali

Lo scopo di questa nota informativa è fornire in maniera chiara, semplice e per quanto possibile esaustiva, le informazioni sulla diagnostica prenatale delle **anomalie cromosomiche fetali**. Sulla base di queste informazioni, la donna può prendere, in maniera consapevole, guidata dal ginecologo che la ha in cura, le decisioni in merito all'utilizzo delle diverse metodiche per indentificare le più comuni anomalie cromosomiche fetali. Le donne possono altresì decidere di non sottoporsi ad alcun test diagnostico o di screening quando sia stata loro offerta la scelta.

### Le sindromi cromosomiche

Le trisomie 21, 13 e 18, insieme alle anomalie legate ai cromosomi sessuali, rappresentano circa il 90% delle anomalie cromosomiche.

- **La sindrome di Down (trisomia 21)** è un'anomalia nel numero dei cromosomi fetali (3 cromosomi 21 o trisomia 21) e rappresenta l'anomalia cromosomica più diffusa (1 su 700). I bambini con sindrome di Down possono avere disturbi dell'apprendimento di diversa entità. La maggior parte impara a camminare, parlare, leggere e scrivere, sebbene in ritardo rispetto ai bambini non affetti dalla sindrome. La sindrome è anche associata a un'aumentata incidenza di malformazioni congenite (in particolare anomalie cardiache e gastrointestinali) e di disordini del funzionamento della tiroide, disturbi respiratori, dell'udito e della vista. Per le leucemie infantili, negli affetti da sindrome di Down, le stime del rischio relativo sono da 10 a 20 volte superiori e, per la leucemia megacariocitica acuta, da 200 a 400 volte superiori a quelle della popolazione generale. Circa la metà dei bambini con sindrome di Down nasce con difetti cardiaci che richiedono interventi chirurgici. I tassi di sopravvivenza sono elevati e l'aspettativa di vita è di 50-60 anni. L'età materna avanzata rimane il principale inspiegabile fattore di rischio.

Il rischio aumenta proporzionalmente all'età materna ed è così quantificabile:

- a 20 anni il rischio è 1:1.500
- a 30 anni il rischio è 1:800
- a 35 anni il rischio è 1:270
- a 40 anni il rischio è 1:100

In casi più rari (circa il 5%) la sindrome è attribuibile a traslocazioni (trisomia 21 da traslocazione) o a non disgiunzioni mitotiche a carico dell'embrione allo stadio di zigote (trisomia 21 a mosaico). Il rischio aumenta anche dopo una precedente gravidanza con cromosomopatia.

- **La sindrome di Edwards (trisomia 18)** è rara e caratterizzata da anomalie cardiache, renali e di

altri organi interni e ritardo mentale.

- **La sindrome di Patau (trisomia 13)** anch'essa rara ed è caratterizzata da labioschisi, palatoschisi, polidattilia, ritardo psico-motorio, encefalopatia, spesso con morte entro i primi 3 mesi di vita.
- **Anomalie dei cromosomi sessuali:**
  - la **Sindrome di Klinefelter** (1-2 su 1000 neonati maschi): è una malattia genetica caratterizzata da un'anomalia cromosomica in cui un individuo di sesso maschile possiede un cromosoma Xsovrannumerario. Molti non presentano alcun segno fino alla pubertà, quando le caratteristiche fisiche della malattia diventano più evidenti; in alcuni casi non si verifica una sintomatologia conclamata, con l'eccezione disterilità o comunque di una riduzione della fertilità, e la diagnosi è conseguentemente formulata solo in età adulta. Solo il 10% dei soggetti presenta un ritardo mentale. Sul piano neurologico, la sindrome di Klinefelter è associata a ridotto sviluppo del linguaggio, con problemi di espressività e disartria. Sul piano comportamentale si possono riscontrare immaturità, poca sicurezza, timidezza.
  - la **Sindrome di Turner** (0,1 su 1000 neonati femmine) : la sindrome di Turner è associata a diverse anomalie cromosomiche, delle quali la monosomia del cromosoma sessuale X la più comune. Gli individui con la sindrome di Turner sono femmine, le cui caratteristiche femminili sono presenti ma poco sviluppate. Sono anche generalmente sterili. Un individuo affetto dalla sindrome non manifesta evidenti difetti sino alla pubertà, momento in cui invece non sviluppa i caratteri sessuali secondari. I soggetti affetti presentano diverse anomalie nell'aspetto e cardiache.



## A cosa serve lo screening prenatale

L'obiettivo dei **test di screening non invasivi** (test combinato o duo test, tri-test, quadruplo test) è rivolto prevalentemente ad identificare le donne a rischio di avere un bimbo con l'anomalia cromosomica più frequente: la trisomia del cromosoma 21 o sindrome di Down. I test inoltre ricercano anche i casi a rischio di trisomia 13 e 18, che sono più rare, ma associate a quadri clinici del nascituro molto gravi con ritardo psico-motorio e ridotta aspettativa di vita. Tali test si basano su:

a) prelievo di sangue con misurazione di alcune sostanze (tri-test, quadruplo test)

b) ecografia fetale (translucenza nucale).

c) Il **test genetico su prelievo di sangue materno**– NIPT-(Non Invasive Prenatal Test) si

MOD. O- 87

Revisione n. 0 del 02.09.2019

Pagina 2 di 10

basa sulla ricerca del DNA fetale estratto dal sangue materno. Con quest'ultimo si possono ricercare rischi anche per altre anomalie cromosomiche fetali come quelle legate ai cromosomi sessuali (vedi sotto). E' anche esso un test di screening e, seppur molto affidabile non è comunque conclusivo.

I test di screening servono ad individuare i feti a rischio di cromosomopatie. In caso di risultato di "alto rischio", alla donna viene offerta la possibilità di praticare i **test diagnostici invasivi** per una diagnosi certa.

I **test invasivi** consistono nel prelevare cellule fetali dalla placenta (**villocentesi** o prelievo dei villi coriali) o dal liquido amniotico (**amniocentesi**). Su queste cellule fetali è possibile praticare l'analisi dei cromosomi fetali (cariotipo) per l'identificazione di numerose anomalie cromosomiche fetali, oltre a quelle sopra riportate.

Nel caso in cui con queste metodiche si sia sfortunatamente ottenuto una diagnosi di anomalia cromosomica, dopo eventuale consulenza genetica, la donna gravida può decidere di interrompere la gravidanza secondo i termini previsti dalla legge vigente in materia nel nostro Paese (Legge 194). In alternativa, la donna può decidere di proseguire la gravidanza, psicologicamente assistita e preparata alla nascita di un figlio con un'anomalia cromosomica.

Il percorso di screening e di diagnosi delle anomalie cromosomiche non è obbligatorio: la decisione di intraprendere questo percorso è una scelta strettamente personale che coinvolge la sfera emozionale, etica ed il contesto familiare di ogni coppia. Come già detto, la donna può anche scegliere, consapevolmente informata, di non praticare alcuna indagine per le anomalie cromosomiche o limitarsi solo a quelle di screening tradizionali per la ricerca delle 3 trisomie (21 13 e 18).

## **Lo Screening non invasivo:**

### ⇒ **A COSA SERVE**

Lo scopo principale dello screening è quantificare il rischio di avere un feto Downo altre anomalie quali la trisomia 18 e 13. In pratica lo scopo è:

1. identificare le donne che hanno un rischio maggiore alle quali offrire la possibilità dell'amniocentesi;
2. identificare le donne a basso rischio nelle quali l'obiettivo è evitare l'amniocentesi ed il

**MOD. O- 87**

Revisione n. 0 del 02.09.2019

Pagina **3** di **10**

rischio ad essa correlata di aborto di un bambino sano.

E' importante sottolineare che, a differenza dell'amniocentesi che fornisce una diagnosi certa, i test di screening forniscono invece solo una **stima del rischio**. Per contro, queste metodiche di screening sono di tipo **non invasivo** e quindi non associate ad alcun rischio di aborto.

⇒ **COME SI PRATICA**. Le metodiche usate per lo screening consistono in:

- **esame ecografico** con misurazione della **translucenza nucale (NT)** ed di altri parametri
- **test biochimici (prelievo di sangue)** che utilizzano marcatori sierici quali la gonadotropina corionica umana (totale o frazione beta libera, hCG), la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), l'alfafetoproteina (AFP), l'estriolo non coniugato (uE3) e l'inibina A.

---

### *Screening nel primo trimestre di gravidanza*

---

Il **test combinato** del primo trimestre è il test di screening raccomandato per la Trisomia 21, 13 e 18. Si tratta di un'ecografia e di un'analisi del sangue.

- La scansione ecografica è volta a misurare la **translucenza nucale (NT)** e la lunghezza del feto e dovrebbe essere eseguita a 12 settimane di gestazione. Un aumento dello spessore della translucenza nucale fetale è fortemente associato ad un'anomalia cromosomica. Quanto maggiore è lo spessore della NT, tanto maggiore è il rischio di anomalia. Una NT > 3 mm è fortemente a rischio per anomalia cromosomica. La visualizzazione o meno dell'osso nasale del feto aumenta ulteriormente la sensibilità del test (fig. 2 da *Fetal Medicine Foundation*). Un aumento della NT può essere anche spia di una cardiopatia fetale non associata a cromosomopatia e pertanto dovrebbe essere praticata a prescindere dallo screening delle sole anomalie cromosomiche fetali.



- Con il prelievo di sangue materno si misurano i livelli di B-hCG e PAPP-A. Il periodo ottimale per una migliore accuratezza è 11 settimane.

La stima del rischio per la sindrome di Down è ottenuta combinando le informazioni desunte dall'esame ecografico e da quello biochimico con l'età materna e l'epoca gestazionale. I risultati sono classificati come rischio elevato, intermedio o basso. In caso di risultato positivo del test (alto rischio), alla donna viene offerta la possibilità di eseguire l'amniocentesi.

---

### *Screening nel secondo trimestre di gravidanza*

---

E' la strategia di screening di scelta per le donne che scelgono di praticare lo screening nel secondo trimestre (dopo la 14° settimana) o quando non è stato possibile misurare la traslucenza nucale.



- **ANALISI DELLE ANOMALIE CROMOSOMICHE SU SANGUE**

- **TRI-TEST, QUAD-TEST**. Lo screening in questo caso è esclusivamente biochimico (solo con prelievo di sangue materno) senza esame ecografico. I test che vengono utilizzati prevedono la misurazione nel sangue materno di 3 (triplo test o TRI-test) o 4 (quadruptest) marcatori sierici prima elencati. Questi test possono essere eseguiti tra la 15° e la 20° settimana di gestazione.

### **MATERNO (NIPT - SCREENING GENETICO PRENATALE NON INVASIVO)**



⇒ **COSA È.** Il test su sangue materno è un esame non invasivo (praticato su un semplice prelievo di sangue materno) per la diagnosi pre-natale di alcune tra le più frequenti anomalie cromosomiche. Si basa sulla presenza di DNA libero fetale nel sangue della gestante, che è presente già a partire dalla quarta settimana di gestazione e che cresce all'avanzare dell'età gestazionale.

⇒ **A COSA SERVE.** Rappresenta al momento un test di screening che fornisce una stima del rischio molto attendibile (più degli altri test non invasivi), ma non una diagnosi di certezza.

Il test genetico serve ad identificare il rischio per: **trisomia del cromosoma 21 (sindrome di Down)**, **del cromosoma 18 (sindrome di Edwards)**, e **del cromosoma 13 (sindrome di Patau)**.

E' inoltre possibile identificare il rischio per altre anomalie come: **anomalie dei cromosomi sessuali X e Y** ed **altre anomalie cromosomiche quali:**

- **sindrome Cri-du-chat** (microdelezione sul cromosoma 5) caratterizzata da ritardo mentale, , ritardo di crescita, microcefalia e dismorfismi facciali
- **sindrome da microdelezione 1p36** caratterizzata da ipotonia muscolare, convulsioni, ritardo mentale e nella crescita, cardiomiopatie e dismorfismi facciali
- **sindrome da microdelezione 2p33.1** caratterizzata da ritardo mentale e nella crescita, tratti autistici, difficoltà di comunicazione, microcefalia, labiopalatoschisi e dismorfismi facciali.

⇒ **QUANTO È ATTENDIBILE.** L'attendibilità del test è stata validata attraverso numerosi studi pubblicati su importanti riviste internazionali. Dai dati disponibili (al momento sulle sole donne di età > 35 anni) ha dimostrato 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%.

⇒ **QUALI SONO I VANTAGGI.** E' una metodica del tutto **esente da rischi materni e fetali** in quanto richiede un semplice prelievo di sangue materno. E' più **affidabile** dei test non invasivi (test combinato, tri-test, quadruplo test etc) nello screening delle anomalie cromosomiche citate in precedenza ma, non deve essere considerato in sostituzione della misurazione della translucenza nucale. Quest'ultima, infatti, può svelare il rischio di anomalie cardiache fetali non dipendenti da anomalie cromosomiche e pertanto si raccomanda di eseguirla di routine.

Il test genomico su sangue materno, quando certifichi l'assenza della trisomia 21, può consentire alla gestante, con grande affidabilità, di non praticare l'amniocentesi a

questo scopo e di non correre i rischi materni e fetali connessi a quest'ultima. Nel caso in cui il test riveli anomalie cromosomiche, la diagnosi finale deve essere comunque convalidata mediante amniocentesi ed analisi del cariotipo fetale tradizionale.

⇒ **QUANDO È CONSIGLIABILE FARLO:** le attuali indicazioni della Associazione dei Ginecologi Americani (ACOG) raccomandano il test nelle seguenti condizioni:

- età > 35 anni
- screening tradizionale del 1 trimestre con risultato di “alto rischio” o “rischio Intermedio”
- segni ecografici di sospetta anomalia cromosomica
- precedente nato con Sindrome di Down o traslocazioni cromosomiche.

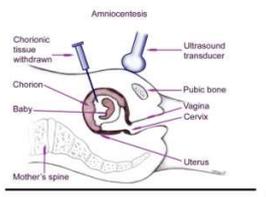
⇒ **QUALI SONO I LIMITI ATTUALI**

- Età: il test è stato validato per donne con una età superiore a 35 anni.
- Obesità : in questi casi la quantità di DNA fetale nella mamma è più scarso.
- Anomalie cromosomiche come duplicazioni, delezioni, traslocazioni: per queste anomalie non vi è ancora una validazione scientifica né certificazione sulla attendibilità.
- **Anomalie ecografiche fetali: la metodica di scelta** rimane il cariotipo fetale mediante villocentesi o amniocentesi.
- Insuccesso del test dovuto al non ritrovamento del DNA fetale nel sangue materno (specialmente nelle donne obese).
- **Affidabilità non conosciuta nelle gravidanze gemellari.**

⇒ **QUANDO PRATICARE IL TEST.** Può essere praticato dalla 10° settimana, anche se l'epoca più adatta è tra 12 e 15 settimane.

## Test Diagnostici

### La AMNIOCENTESI



L'**amniocentesi** è la tecnica di prelievo delle cellule fetali nel liquido amniotico sulle quali viene praticata l'analisi dei cromosomi fetali (cariotipo). E' una <sup>[1]</sup><sub>[2]</sub> **procedura invasiva** che

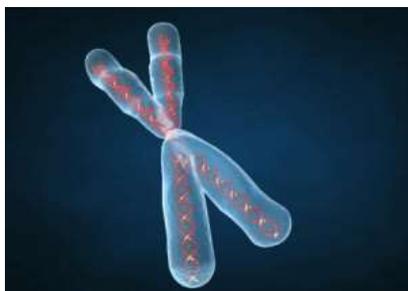
si pratica mediante puntura del sacco amniocoriale con un ago (puntura trans-addominale) attraverso cui vengono prelevati circa 20-40 cc di liquido amniotico. La puntura viene praticata attraverso la cute dell'addome materno (fig. 1). La procedura è ambulatoriale ed è indolore.

⇒ **QUALI SONO I RISCHI.** Il rischio di aborto <sup>SEP</sup> legato all' amniocentesi è di circa 0.5%.

La complicanza avviene in genere entro 14 giorni. Si manifesta attraverso la perdita vaginale di liquido amniotico, a volte misto a tracce di sangue, dolori pelvici crampiformi e raramente febbre. L'evento finale è la morte in utero del feto o l'espulsione vaginale del feto (aborto).

⇒ **A CHI VA FATTA.** Il rischio abortivo ne limita l'utilizzo alle donne risultate "a rischio" dai test di screening e nel caso di anomalie ecografiche. La gestante può altresì scegliere di eseguirla a prescindere dai test di screening.

⇒ **A COSA SERVE.** L'analisi dei cromosomi fetali, ottenuti mediante prelievo di villi coriali (villocentesi) o di liquido amniotico (amniocentesi) è l'indagine che, con certezza, consente di diagnosticare un feto affetto da sindrome di Down o da altre anomalie cromosomiche.



**L'analisi citogenetica classica** permette di evidenziare eventuali anomalie cromosomiche, sia numeriche (quali trisomie, monosomie), che strutturali (traslocazioni, delezioni ed inversioni). Grazie ai progressi di citogenetica molecolare è possibile oggi esaminare i cromosomi fetali (ottenuti mediante villocentesi o amniocentesi) in maniera più approfondita ed accurata rispetto all'analisi citogenetica tradizionale. La tecnica del CGH-array (citogenetica molecolare) ha il fine di identificare anomalie del DNA (microdelezioni o microduplicazioni) che possono essere la causa di diversi quadri patologici come sindromi malformative, sindromi associate a ritardo mentale, disturbi neurologici (come autismo o epilessia). E' importante specificare che molte microanomalie rilevate con questa metodica possono essere di difficile interpretazione e spesso non facilmente correlabili ad anomalie

fetali ben conosciute e caratterizzate. Inoltre rispetto alla citogenetica classica non sono rilevabili “mosaicismi a bassa percentuale” e le alterazioni cosiddette “bilanciate”. Può essere utile nei casi di:

- anomalie strutturali ecografiche del feto (spec. le anomalie cardiache, del sistema nervoso centrale e scheletriche),
- di translucenza nucale aumentata e
- di ritardo di crescita
- anomalie cromosomiche rilevate con citogenetica tradizionale (su indicazione del genetista)

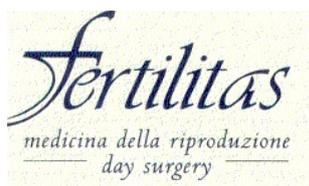
## **differenze tra NIPT ed amniocentesi**

- Il test genetico non invasivo su sangue materno (NIPT) al momento è da considerarsi come test di screening e non è proposto come sostitutivo dell'amniocentesi, anche se, con riferimento alla sindrome di Down, i risultati sembrano indicare un'attendibilità molto simile.
- Il cariotipo (analisi dei cromosomi) fetale ottenuto con l'amniocentesi fornisce al momento indicazione su una serie di anomalie, seppur rare, che il test non invasivo non consente di ottenere.
- Nel caso il test non invasivo riveli un'anomalia cromosomica, se la donna vuole procedere con l'interruzione della gravidanza sulla base della legge 194, l'amniocentesi è obbligatoria. In caso contrario, la diagnosi deve essere confermata con cariotipo al momento della nascita.



## **RACCOMANDAZIONI** (secondo le Linee Guida del Ministero Della Salute)

- ▶ Il percorso per la diagnosi prenatale della sindrome di Down deve essere offerto a tutte le donne entro 13+6 settimane. Se la donna si presenta al primo incontro ad un'epoca che non consente l'offerta del test del primo trimestre, un test come il triplo o il quadruplo test deve essere offerto in epoca più tardiva (per esempio tra 15+0 settimane e 20+0 settimane).
- ▶ Per le donne che hanno scelto il **test combinato** questo deve essere eseguito tra 11+0 settimane e 13+6 settimane.
- ▶ La misurazione **isolata** della translucenza nucale non è raccomandata per individuare la sindrome di Down.
- ▶ **al momento non vi sono raccomandazioni circa l'uso del test genetico non invasivo su sangue materno.** Il Royal College of Obstetricians and Gynecologists ha recentemente proposto l'utilizzo del test anche nelle gravide a basso rischio in quanto più affidabile dei tradizionali test biochimici mentre un'altra importante



società scientifica (Society for Maternal and Fetal Medicine) appare più prudente e restringe almeno per il momento l'uso del test per le pazienti ad alto rischio o rischio intermedio.