

Test prenatali non invasivi per la diagnosi delle malattie genetiche fetali



Dott.ssa Fiammetta Trallo
Specialista in Ginecologia e
Giornalista della Salute
(Bologna)

La scoperta che il Dna fetale può essere estratto dal sangue materno, oltre ad aver rivoluzionato la diagnostica prenatale, ha anche un forte significato emotivo, in quanto riafferma il legame profondo della maternità e della procreazione stessa che coinvolge anche il padre del futuro nascituro.

A partire dalla decima settimana di gravidanza il Dna fetale risultato della fusione del materiale genetico materno e paterno all'atto del concepimento, inizia a circolare nel sangue della madre. La sua concentrazione sale nelle settimane successive e scompare subito dopo il parto. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, il Dna fetale libero circolante può essere isolato dalla componen-

te plasmatica del sangue materno e venire analizzato per rilevare le varianti patologiche, mediante una tecnica denominata Next Generations Sequencing (NGS).

Il Test Karyo

Inizialmente è stato predisposto per indagare le tre principali malattie cromosomiche; trisomia 13 (o Sindrome di Patau), trisomia 18 (o Sindrome di Edwards), trisomia 21 (o Sindrome di Down), e le anomalie dei cromosomi sessuali. Allo stato attuale, la versione più avanzata dei Test Prenatali Non Invasivi (NIPT) è rappresentata dal **Prenatal-Safe Karyo** che riesce a effettuare lo studio di ogni singolo cromosoma delle 23 coppie di cromosomi della specie umana.

Perché è così efficace?

Il Test Karyo consente di rilevare il 95,5% delle anomalie cromosomiche evidenziabili in gravidanza e il 99,1% di quelle riscontrate alla nascita, con un livello di accuratezza molto simile a quello della mappa cromosomica, ottenuta con villo o amniocentesi. La sua sensibilità e specificità raggiunge il 99,9%, tanto che può essere utilizzato come esame di approfondimento in caso di falsi positivi per trisomia 21 prodotti da BiTest e altri NIPT che indagano solo le 3 principali trisomie. Questo perché permette di evidenziare le CNV materne sul cromosoma 21, che sono anomalie benigne responsabili delle possibili cause di falsi positivi.

Determina il sesso, notizia gradita ai genitori



e anche utile nei casi di malattie genetiche legate ai cromosomi sessuali come la Sindrome dell'X Fragile, e individua il gruppo sanguigno del feto se la mamma è Rh negativa, per decidere se effettuare o meno la profilassi anti-D a 28 settimane. Si può eseguire anche in gravidanze gemellari o gravidanze insorte dopo fecondazione assistita.

Il Karyo Test, se negativo, è considerato rassicurante e i falsi positivi sono molto rari. Se è positivo verrà eseguita l'amniocentesi, in quanto il Dna estratto dal sangue materno è di derivazione placentare e pertanto la quota anomala potrebbe derivare dalla placenta e non dal feto.

La versione più avanzata

Considerato un gradino più in alto del Test Karyo è il **PrenatalSafe KaryoPlus**, in grado di individuare anche 9 tra le principali sindromi da microdelezione, dovute alla mancanza di piccoli gruppi di geni che, a seconda del cromosoma coinvolto, generano malattie importanti. Rispetto ad altre sindromi rare, la loro frequenza è relativamente alta nei nati vivi (1:4000→1:200.000). Il rischio non dipende dall'età materna e in assenza di storia familiare è lo stesso per tutte le coppie. La mancanza di segni ecografici prima delle 26 settimane porta a una diagnosi prenatale tardiva o post nascita.

Una vera innovazione

Disponibile da settembre 2017 è un ulteriore test che, sempre tramite l'analisi del Dna libero fetale circolante nel sangue materno, rileva la presenza di mutazioni responsabili di gravi malattie genetiche. Il **GeneSafe** prevede 2 diversi livelli di indagine.

- **Inherited** - individua la presenza o meno delle mutazioni responsabili delle 4 malattie genetiche ereditarie più frequenti nella popolazione italiana: fibrosi cistica, anemia falciforme, beta talassemia o anemia mediterranea e sordità ereditaria di tipo 1A/1B.

- **De novo** - esegue lo screening di gravi malattie genetiche non trasmesse dai genitori, ma comparse *de novo* nel feto. Individua mutazioni su 25 geni in relazione a 44 malattie monogeniche non ereditarie, spesso associate ad età paterna avanzata, che insor-



gono in modo casuale durante il processo di spermatogenesi. Sono denominate *de novo* proprio perché non considerate su base ereditaria. Tali mutazioni non possono essere rilevate con i test di screening preconcezionali eseguiti sui genitori, perché sono a carattere non ereditario. L'incidenza cumulativa delle malattie investigate dal test GeneSafe *de novo* è 1/600. Le alterazioni più frequenti sono i difetti cardiaci, le anomalie congenite multiple, i deficit intellettivi e le displasie scheletriche come l'*osteogenesis imperfecta*. L'elenco completo delle malattie genetiche *de novo* diagnosticabili con GeneSafe è consultabile sul sito www.genesafe.it.

Per saperne di più...

Il GeneSafe può essere eseguito come esame singolo, ma se abbinato al Test Karyo o KaryoPlus permette di raggiungere il più alto livello di informazione possibile a oggi per la diagnosi prenatale con tecniche non invasive. È indicato in tutte le gravidanze con familiarità per le 4 malattie ereditarie investigabili in cui la diagnosi prenatale invasiva è controindicata per:

- alto rischio di aborto;
- età paterna avanzata;
- se l'ecografia ha evidenziato anomalie fetali suggestive di malattie genetiche;
- in tutte le gestanti che vogliono ridurre il rischio di una malattia genetica del feto.

L'accuratezza del Test nel rilevare le mutazioni dei geni investigati è molto elevata: la sensibilità è >99% e i falsi positivi <1%. Nell'1% dei casi il test potrebbe produrre un risultato **dubbio**. In tali casi si ripete il prelievo e, al fine di una interpretazione ottimale dei risultati, può essere necessario esaminare anche un campione di sangue paterno.

Un risultato **negativo** indica che il test non ha rilevato nel feto alcuna mutazione *de novo* o ereditata dai genitori. Tale risultato riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate, ma non può garantire che sia esente da altre patologie genetiche non investigate.

Il test, se **positivo**, è ad alto rischio della presenza di una malattia genetica che tuttavia andrebbe verificata e confermata con esame invasivo. Come per Karyo e KaryoPlus, anche per GeneSafe positivo non è possibile avvalersi della legge 194/78 sull'interruzione volontaria della gravidanza, senza prima aver confermato il risultato con villo o amniocentesi.

Risultati più veloci

I Test Karyo, KaryoPlus e GeneSafe non sono compresi nelle prestazioni previste dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), ma sono eseguibili e interamente eseguiti in Italia. Il prelievo di sangue viene fatto nell'ambulatorio del proprio ginecologo di fiducia e poi inviato ai Laboratori di Genetica del GenomaGroup di Roma o Milano. I risultati vengono refertati in italiano e inviati direttamente al ginecologo entro 7-10 giorni. Nei casi positivi o dubbi viene garantito il follow-up gratuito che prevede sia la consulenza di un genetista che l'esecuzione di villo o amniocentesi gratuite, presso centri convenzionati.

L'esame dei villi coriali e del liquido amniotico vengono in questi casi effettuati con "cariotipo molecolare", una tecnica di biologia molecolare che consente un'analisi più approfondita e accurata rispetto al cariotipo citogenetico tradizionale. Il risultato è disponibile entro 5 giorni, a differenza dei 15-20 giorni necessari con la tecnica tradizionale, riducendo così l'attesa dell'esito e la conseguente ansia dei genitori.

Testo raccolto da Chiara Solitario