

Test prenatali non invasivi: la genomica applicata allo screening ed alla diagnosi prenatale.

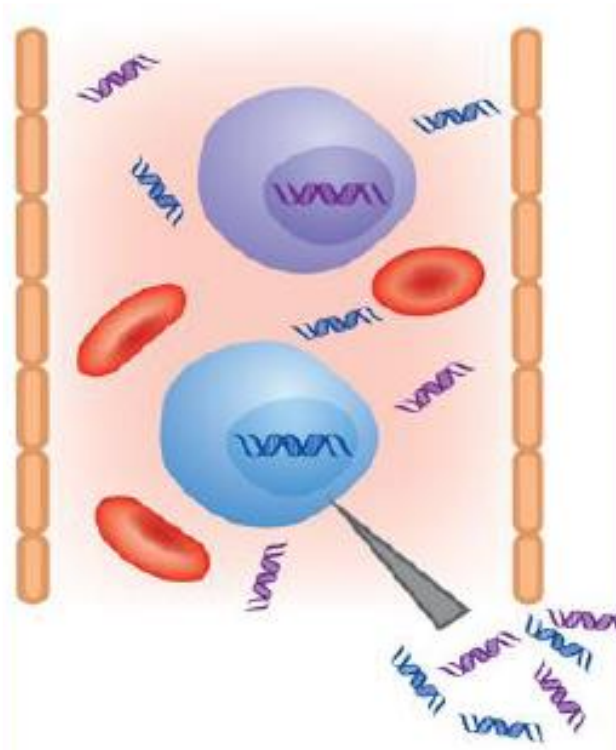
Francesca Rizzo, PhD

Laboratorio di Medicina Molecolare e Genomica
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana"
Università di Salerno

Alice C Gray



Due sorgenti di DNA FETALE



Cellule fetali

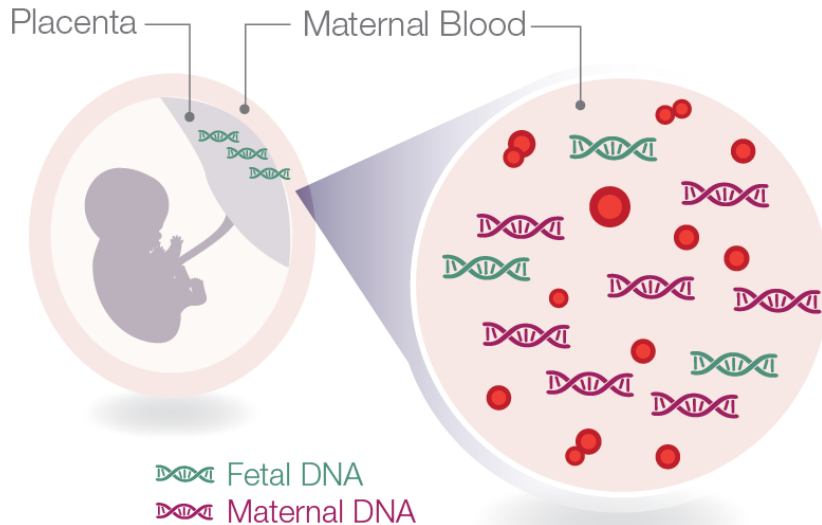
- 1 su un miliardo di cellule totali
- Richiedere l'isolamento tramite mezzi meccanici e/o biochimici

DNA senza cellule (cfDNA)

- Il sangue materno contiene cfDNA materno e fetale
- Richiede l'isolamento e il conteggio del DNA



Cell-free DNA (cfDNA)



cfDNA viene da cellule apoptotiche che derivano da:

- Materno
 - ✓ Adipociti
 - ✓ Globuli bianchi
- Fetale
 - ✓ Cellule placentari (trofoblasti)

THE LANCET

Early report

Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum

Y M Dennis Lo, Noemi Corbetta, Paul F Chamberlain, Vik Rai, Ian L Sargent, Christopher W G Redman, James S Wainscoat

1997

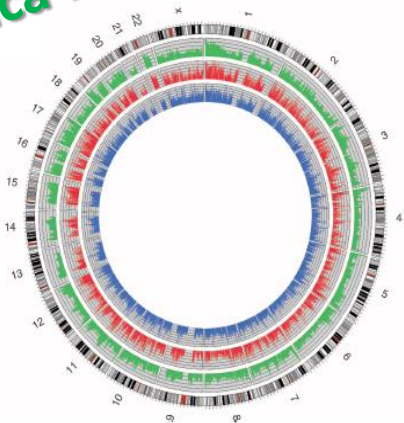
Caratteristiche del DNA fetale libero (cffDNA)

- Rilevabile dalla **5°-7° settimana** (Lo YM et al 1998);
- **5-15%** del DNA libero circolante totale;
- Frammenti corti di circa **150 bp**;
- **Assente a 24h** del parto -emivita 20' (Lo YM et al 1999);
- Rappresentativo del genoma fetale totale (Lo Y et al 2010);

Diagnosi precoce

Gravidanza-specifico

Analisi di qualsiasi regione genomica fetale



Rapid Clearance of Fetal DNA from Maternal Plasma

Y. M. Dennis Lo,¹ Jun Zhang,¹ Tse N. Leung,² Tze K. Lau,² Allan M. Z. Chang,² and N. Magnus Hjelm¹

Departments of ¹Chemical Pathology and ²Obstetrics and Gynecology, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories, Hong Kong

Am. J. Hum. Genet. 64:218–224, 1999

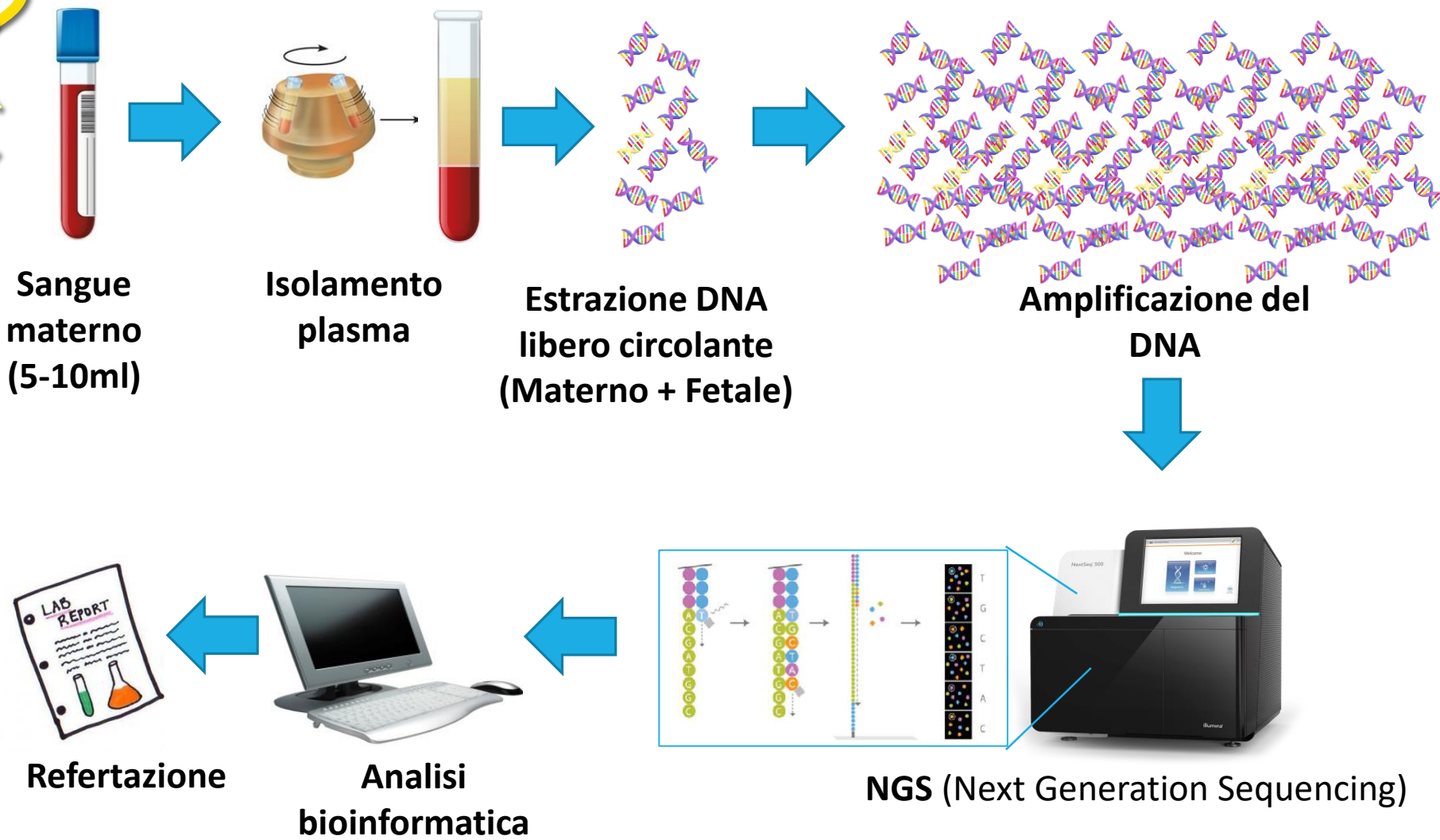
2008

Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma

Rossa W. K. Chiu, K. C. Allen Chan, Yuan Gao, Virginia Y. M. Lau, Wenli Zheng, Tak Y. Leung, Chris H. F. Foo, Bin Xie, Nancy B. Y. Tsui, Fiona M. F. Lun, Benny C. Y. Zee, Tze K. Lau, Charles R. Cantor, and Y. M. Dennis Lo

PNAS December 23, 2008 105 (51):20458–20463; <https://doi.org/10.1073/pnas.0810641105>

NIPT: procedura di analisi



Diverse Tecnologie NIPT

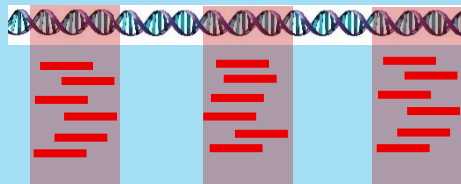
Sequenziamento dell'intero genoma

Sequenziamento di regioni target (13, 18, 21, X, Y)

Whole genome sequencing



Targeted sequencing



CONTEGGIO DEI FRAMMENTI



Conteggio delle sequenze

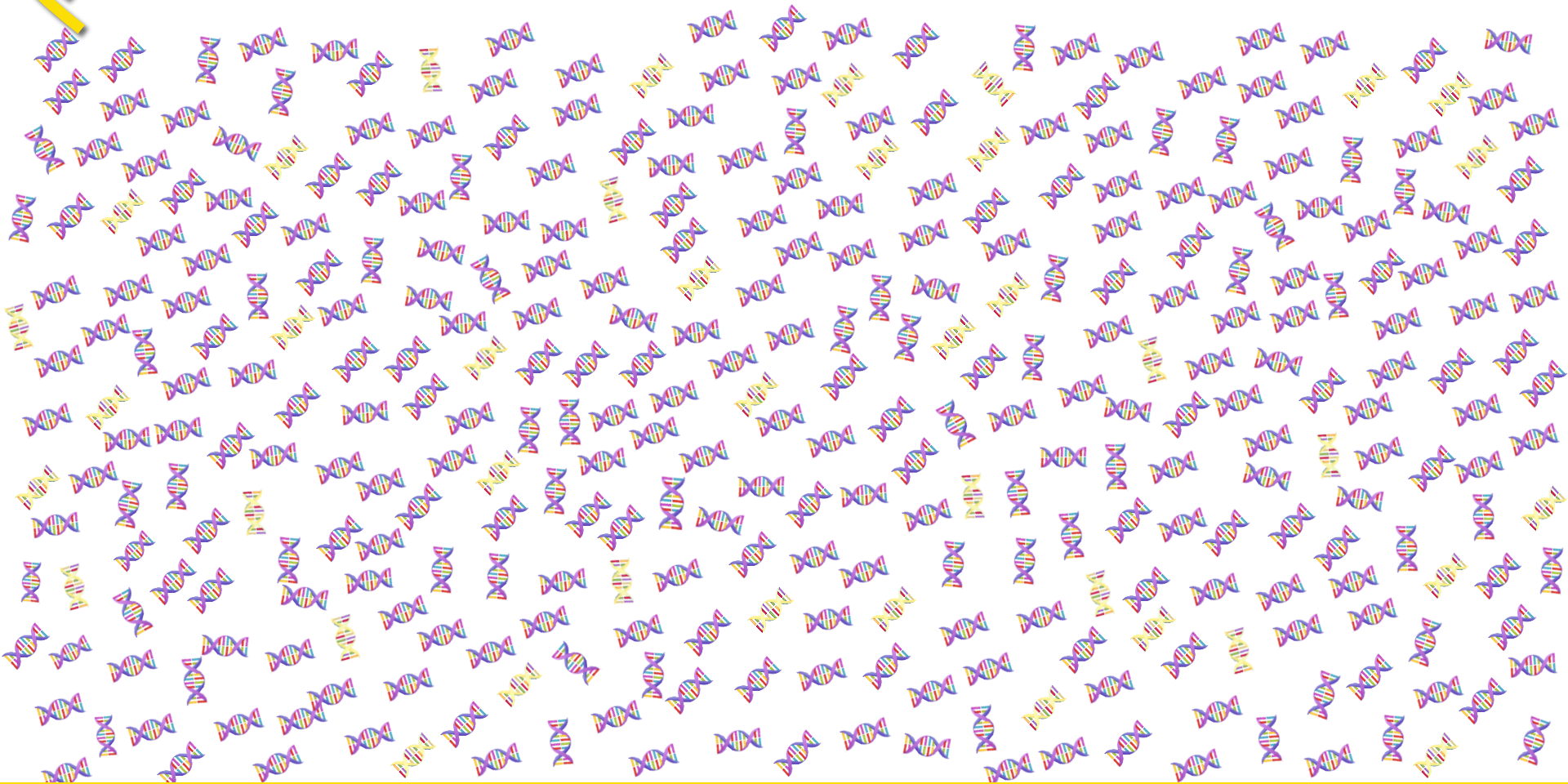


Conteggio delle sequenze

Cromosoma 21

 DNA materno

 DNA fetale





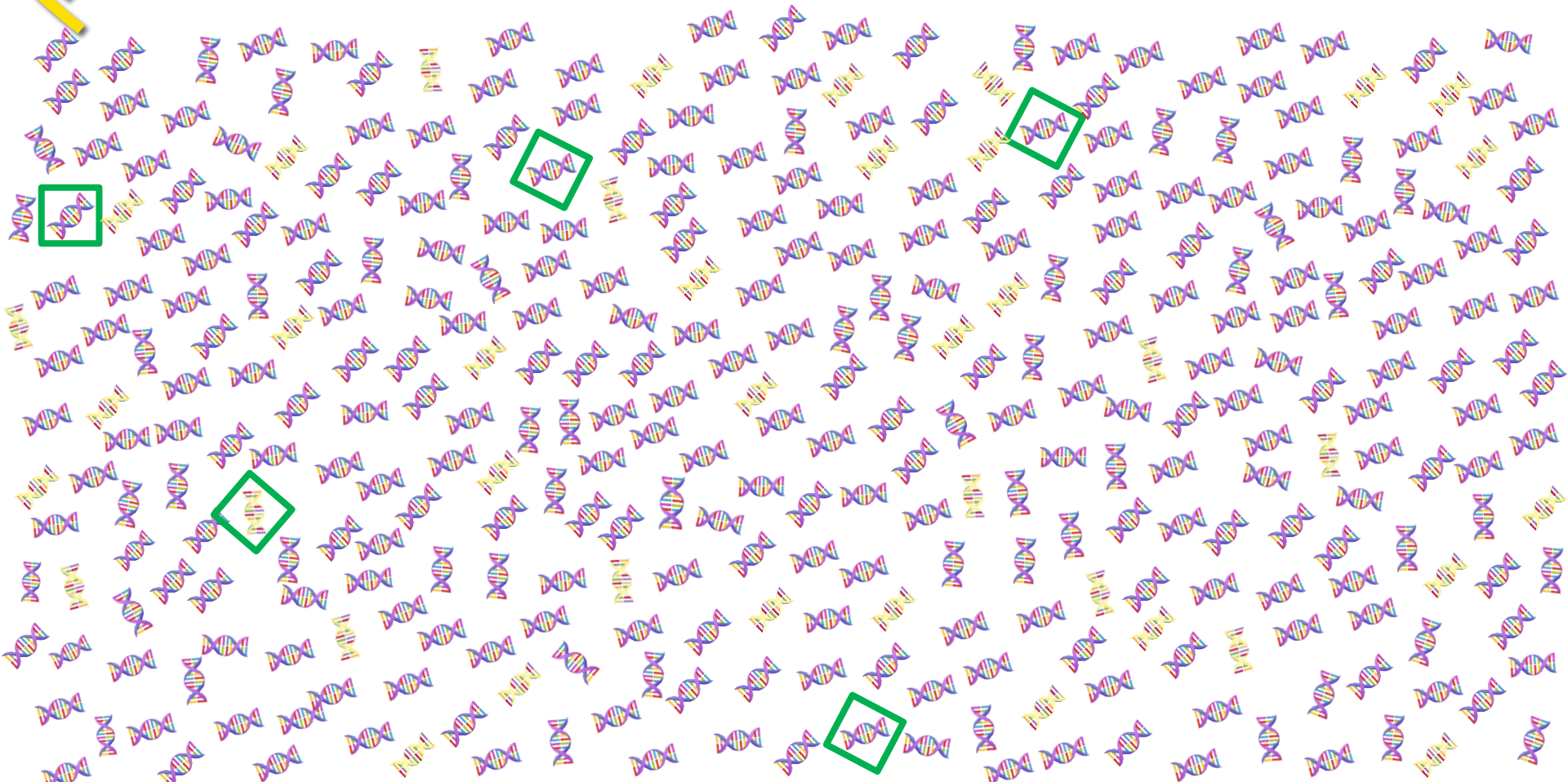
Conteggio delle sequenze

Cromosoma 21

Cromosoma 3

DNA materno

DNA fetale



Conteggio delle sequenze



Cromosoma 21

Cromosoma 3

DNA materno

DNA fetale

Conteggio delle sequenze

Cromosoma 21



20%

24%

Cromosoma 3



80%

76%

DNA materno

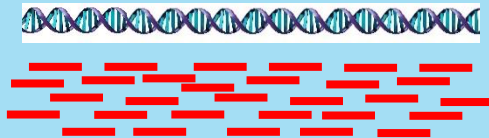
DNA fetale

L'esame ha
rivelato un
rischio
aneuploidia per
il cromosoma 21

Diverse Tecnologie NIPT

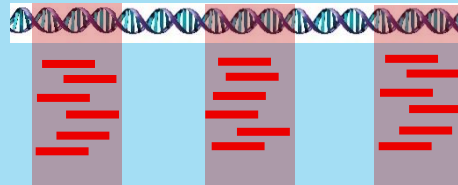
Sequenziamento dell'intero genoma

Whole genome sequencing



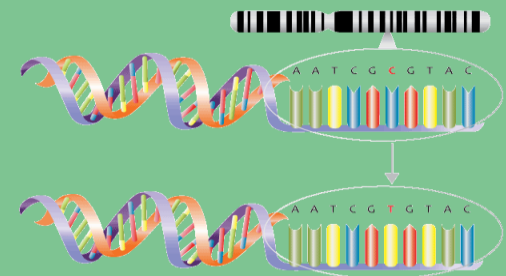
Sequenziamento di regioni target (13, 18, 21, X, Y)

Targeted sequencing



CONTEGGIO DEI FRAMMENTI

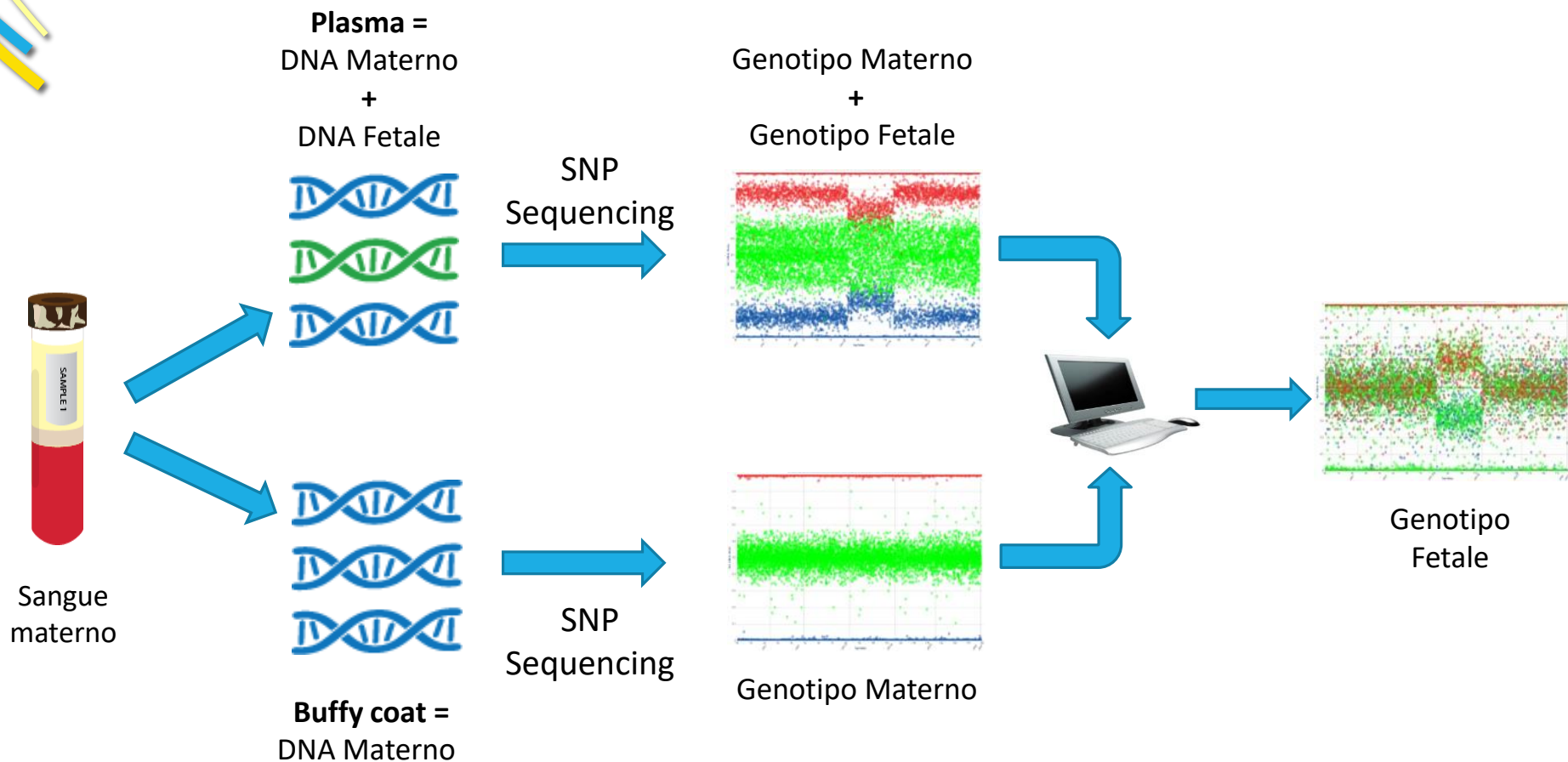
Sequenziamento basato sull'analisi di single posizioni



IDENTIFICAZIONE DEGLI SNP



Analisi degli SNP



Diverse Tecnologie NIPT

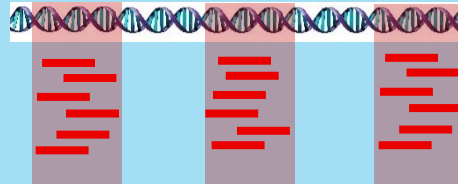
Sequenziamento dell'intero genoma

Whole genome sequencing



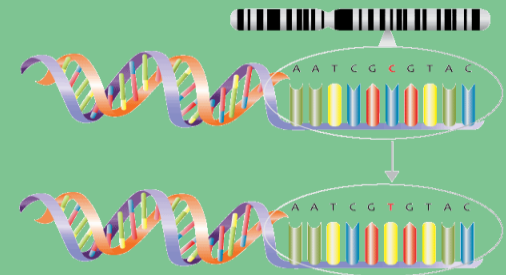
Sequenziamento di regioni target (13, 18, 21, X, Y)

Targeted sequencing



CONTEGGIO DEI FRAMMENTI

Sequenziamento basato sull'analisi di single posizioni



IDENTIFICAZIONE DEGLI SNP

La **sensibilità** e la **specificità** nei confronti delle principali aneuploidie sono elevate per tutte e tre le tecniche, indipendentemente dagli strumenti utilizzati per il sequenziamento e all'algoritmo bioinformatico utilizzato (Boon et al, 2013; Gil et al, 2014).



cffDNA–Settimane di gestazione

Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma

Eric Wang*, Annette Baley, Craig Struble, Thomas Musci, Ken Song and Arnold Oliphant

Ariosa Diagnostics, San Jose, CA, USA

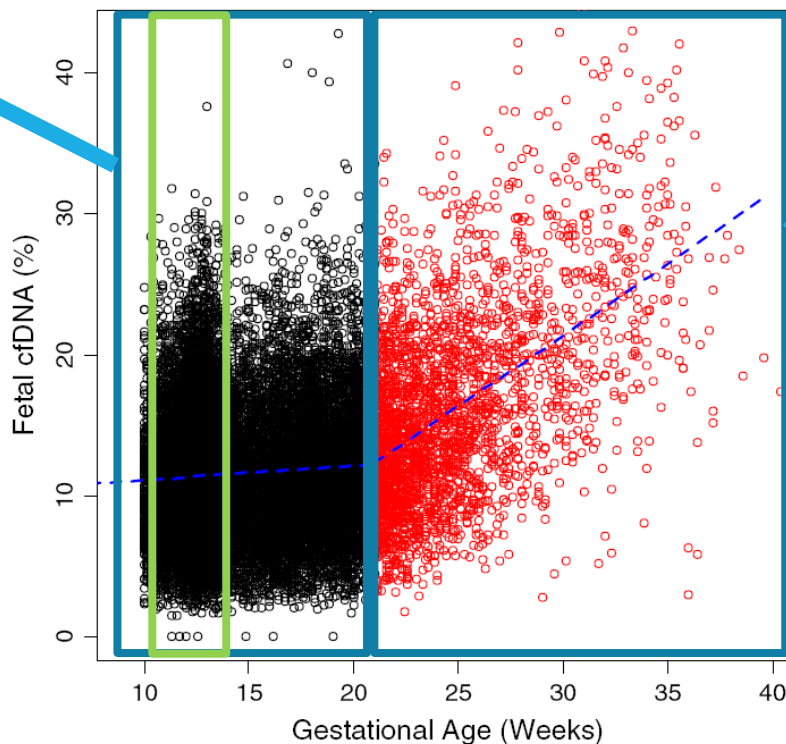
*Correspondence to: Eric Wang, Email: ewang@ariosadx.com



GA < 21 settimane

La frazione fetale aumenta 0.11% per settimana

NIPT >10^o sett. di gestazione



GA > 21 settimane

La frazione fetale aumenta 1.1% per settimana



cffDNA-BMI

Body Mass Index

Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma

Eric Wang*, Annette Batey, Craig Struble, Thomas Musci, Ken Song and Arnold Oliphant

Ariosa Diagnostics, San Jose, CA, USA

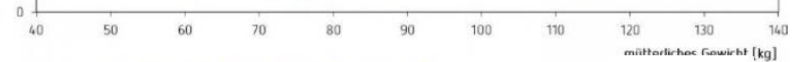
*Correspondence to: Eric Wang, Email: ewang@ariosadx.com



- Diluizione con aumento della massa corporea



- Non tutti i laboratori riportano la FF
- Non tutti i laboratori misurano la FF



(data from Labor Enders, Stuttgart, Harmony Test)

La percentuale di DNA fetale non deve essere al di sotto del **4%**

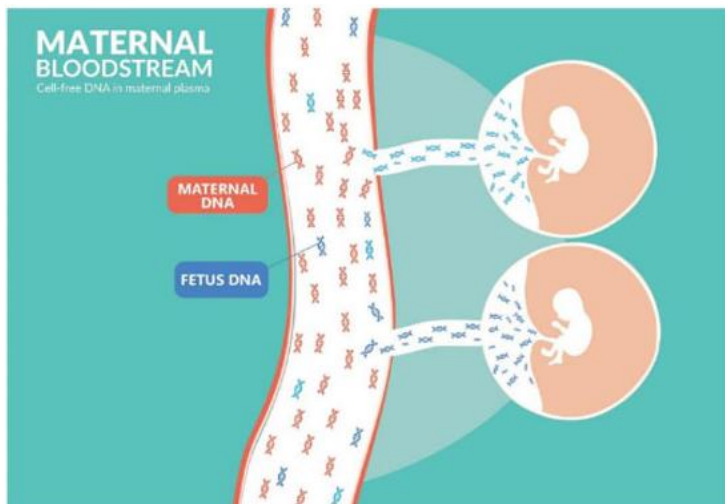
Altri fattori che influenzano la Frazione Fetale

Fetali:

- Trisomia 21 → Aumento di cffDNA
- Trisomie 13 e 18 → Riduzione cffDNA per riduzione del volume placentare
(Rava et al., 2014; Wegrzyn et al., 2005)

Della Gravidanza:

- Gravidanze gemellari



- lo screening è efficace solo se $> 4\%$ cffDNA è fornito da ciascuno dei due feti;
- ogni feto può riversare diverse quantità di cffDNA nella circolazione materna;



Altri fattori che influenzano la Frazione Fetale

Fetali:

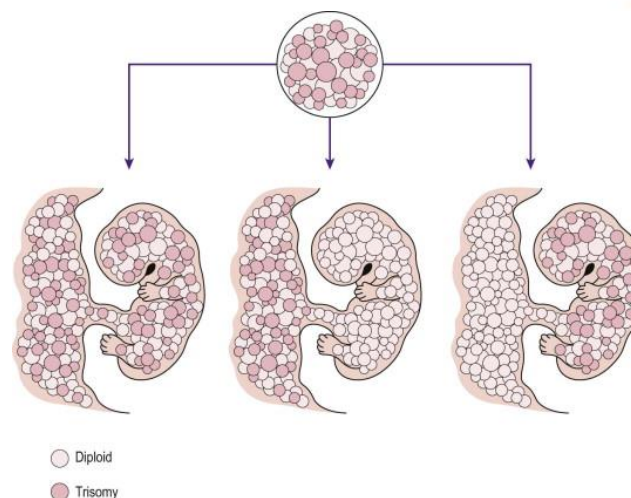
- Trisomia 21 → Aumento di cffDNA
 - Trisomie 13 e 18 → Riduzione cffDNA per riduzione del volume placentare
- (Rava et al., 2014; Wegrzyn et al., 2005)

Della Gravidanza:

- Gravidanze gemellari
- Vanishing twin (15% di tutti i FP)
- Mosaicismo



- Mosaicismo limitato alla placenta
- Mosaicismo fetale
- Mosaicismo materno





Altri fattori che influenzano la Frazione Fetale

Fetali:

- Trisomia 21 → Aumento di cffDNA
- Trisomie 13 e 18 → Riduzione cffDNA per riduzione del volume placentare
(Rava et al., 2014; Wegrzyn et al., 2005)

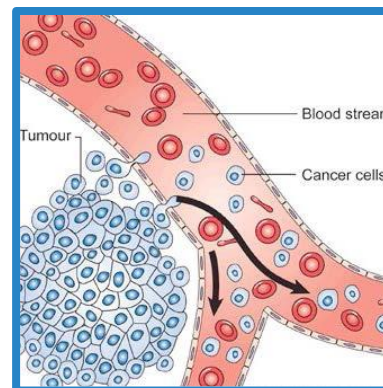
Della Gravidanza:

- Gravidanze gemellari
- Vanishing twin (15% di tutti i FP)
- Mosaicismo



Materni:

- Anomalie cromosomiche
- Trapianto allogenico di organi
- Terapia con cellule staminali allogeniche
- Emotrasfusione
- Tumori



2% NIPT nel I trimestre → **No risultato (per bassa frazione fetale)**



NIPT e trisomie (T21, T18, T13)



Cromosoma	Sensibilità (DR)	Falsi negativi (FNR)	Specificità	Falsi positivi (FPR)
21	99,7%	0,3%	99,96%	0,04%
18	97,9%	2,1%	99,96%	0,04%
13	99,0%	1,0%	99,96%	0,04%

(Gil et al., 2017)



3,4%



0,12%

- Sensibilità (DR):** Capacità del test di classificare come positive le persone affette dalla patologia.
- Falsi negativi (FNR):** Percentuale di casi erroneamente definiti come negativi.
- Specificità:** Capacità del test di classificare come negative le persone non affette dalla patologia.
- Falsi positivi (FPR):** Percentuale di casi erroneamente definiti come positivi.



NIPT e trisomie (T21, T18, T13)



Cromosoma	Sensibilità (DR)	Falsi negativi (FNR)	Specificità	Falsi positivi (FPR)
21	99,7%	0,3%	99,96%	0,04%
18	97,9%	2,1%	99,96%	0,04%
13	99,0%	1,0%	99,96%	0,04%

(Gil et al., 2017)

Trisomia 21

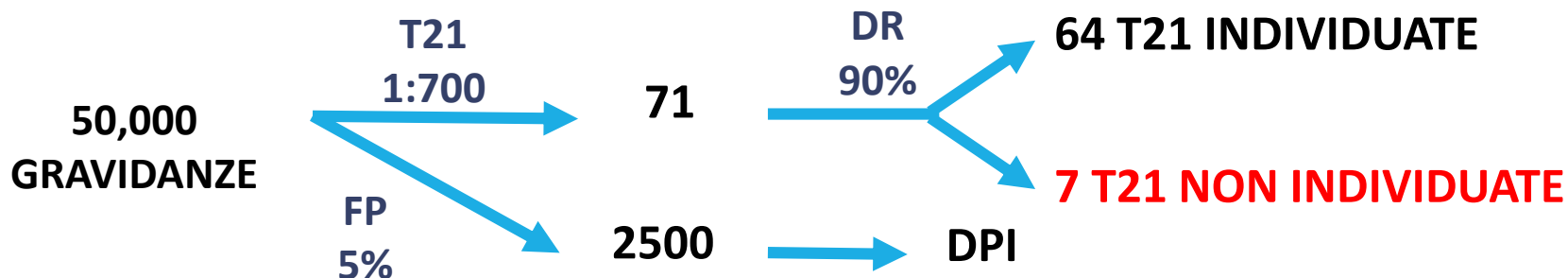
Metodo	Tipo di analisi	Trimestre	Sensibilità (DR)	Falsi positivi (FPR)
NT	Non invasivo	I Trimestre	64-70%	5%
Combinato	Non invasivo	I Trimestre	85-90%	5%
Tritest	Non invasivo	II Trimestre	70%	5%
Quadritest	Non invasivo	II Trimestre	81%	5%
Integrato sierologico	Non invasivo	II Trimestre	85-88%	5%
Integrato	Non invasivo	II Trimestre	94-96%	5%



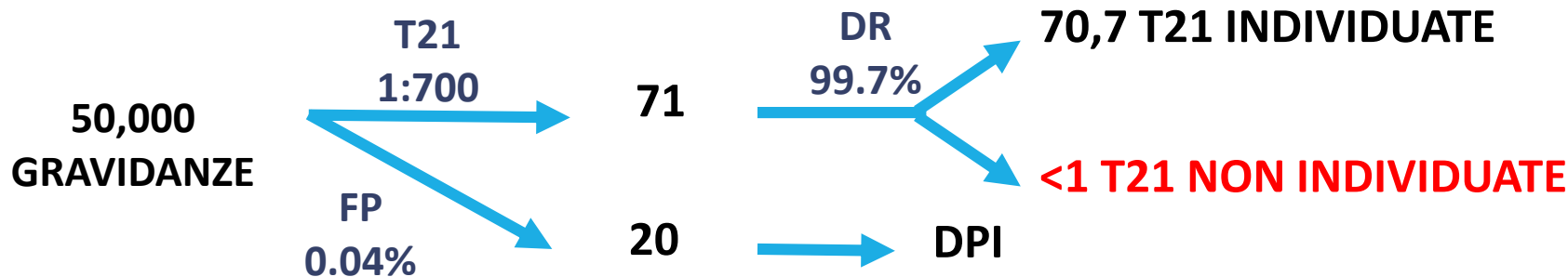
NIPT vs Test Combinato (T21)



Test di screening	Sensibilità	Falsi positivi
Combinato	90%	5%



Test di screening	Sensibilità	Falsi positivi
NIPT	99,7%	0,04



NIPT e trisomie (T21, T18, T13)

NIPT Linee guida

2015



Ministero della Salute
Consiglio Superiore di Sanità
Sezione I

Linee-Guida

Screening prenatale non invasivo basato sul DNA
(Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)



2016

SIGU - Società Italiana di Genetica Umana

DOCUMENTO DI INDIRIZZO
SULL'IMPIEGO DI INDAGINI
PRENATALI NON INVASIVE



2018

SIGU Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

Gruppo di Lavoro SIGU Sanità

PROPOSTA DI PROTOCOLLO DI SCREENING PRENATALE
PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI ANEUPLOIDIE
DEI CROMOSOMI 21, 18, 13



INTERNATIONAL SOCIETY FOR
PRENATAL DIAGNOSIS



ACOG
The American College of
Obstetricians and Gynecologists



ACMG
American College of Medical
Genetics and Genomics
Translating Genes Into Health®



NIPT e trisomie (T21, T18, T13)

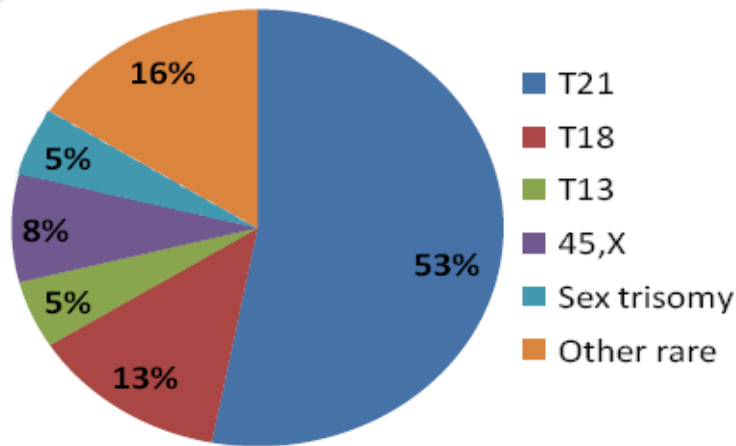


VANTAGGI



LIMITI

NIPT per altre anomalie cromosomiche



Dati adattati da Wellesley et al., 2012

- Anomalie cromosomi sessuali (XXY, XO)
- Altre trisomie (es. 9, 16, 22)
- Microdelezioni (es. 22q11.2, 5p, 1p36.3, 4p)
- Microduplicazioni

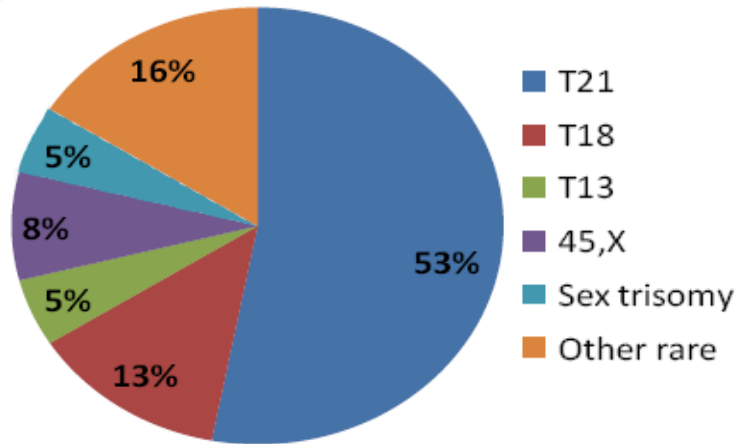


Sensibilità e specificità

	Sensibilità (DR)	Falsi negativi (FNR)	Specificità	Falsi positivi (FPR)
Monosomia X	90,3%	9,7%	99,77%	0,23%
XXX, XXY, XYY	93,0%	7,0%	99,86%	0,14%

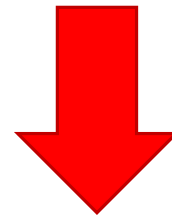
(Gil et al., 2017)

NIPT per altre anomalie cromosomiche

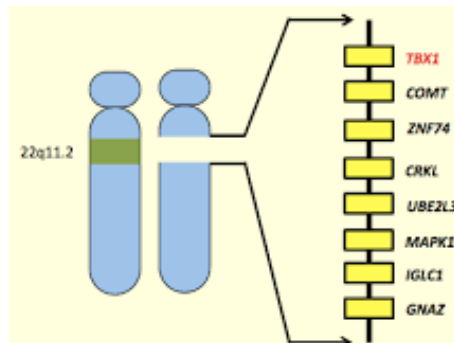


Dati adattati da Wellesley et al., 2012

- ☐ Anomalie cromosomi sessuali (XXY, XO)
- ☐ Altre trisomie (es. 9, 16, 22)
- ☐ Microdelezioni (es. 22q11.2, 5p, 1p36.3, 4p)
- ☐ Microduplicazioni



Sensibilità e specificità



Sensibilità (DR)	
Microdelezioni	62-95%

(Sequenom, 2014)



Microdelezioni

OBSTETRICS

Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes

Ronald J. Wapner, MD; Joshua E. Babiarz, PhD; Brynn Levy, MSc (Med), PhD; Melissa Stosic, MS; Bernhard Zimmermann, PhD; Styrmir Sigurjonsson, PhD; Nicholas Wayham, BS; Allison Ryan, PhD; Milena Banjevic, PhD; Phil Lacroute, PhD; Jing Hu, PhD; Megan P. Hall, PhD; Zachary Demko, PhD; Asim Siddiqui, PhD; Matthew Rabinowitz, PhD; Susan J. Gross, MD; Matthew Hill, PhD; Peter Benn, DSc

Falsi positivi (FPR):

- 0.76%** 22q11.2 delezione
- 0.24%** Cri-du-chat
- 0%** Prader-Willi e Angelman
- 0%** 1p36 delezione



Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 177–183
Published online 5 January 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15754. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.



Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome

S. J. GROSS*, M. STOSIC*, D. M. MCDONALD-MCGINN†, A. S. BASSETT‡, A. NORVEZ*, R. DHAMANKAR*, K. KOBARA*, E. KIRKIZLAR*, B. ZIMMERMANN*, N. WAYHAM*, J. E. BABIARZ*, A. RYAN*, K. N. JINNETT*, Z. DEMKO* and P. BENN§

*Natera Inc, San Carlos, CA, USA; †Division of Human Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ‡Clinical Genetics Research Program, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada; §Division of Human Genetics, Department of Genetics and Genome Sciences, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA

VPP 18%

Hu et al. *Human Genomics* (2019) 13:14
<https://doi.org/10.1186/s40246-019-0198-2>

Human Genomics

PRIMARY RESEARCH

Open Access

Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 8141 single pregnancies



Hua Hu¹, Li Wang¹, Jiayan Wu¹, Peng Zhou¹, Jingli Fu¹, Jiuchen Sun¹, Weiji Cai², Hailliang Liu^{2*} and Ying Yang^{1*}

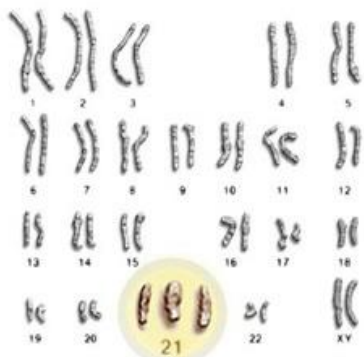
VPP 36,11%

Ad oggi il test NIPT per le microdelezioni non è raccomandato!



NON-INVASIVE PRENATAL TESTING

Anomalie cromosomiche



Determinazione del sesso fetale



Incompatibilità Rh



Rh-positive man



Rh-negative woman with Rh-positive fetus

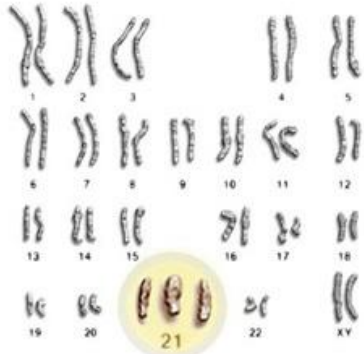


Rh-positive fetus antigens can enter the mother's blood during delivery



NON-INVASIVE PRENATAL TESTING

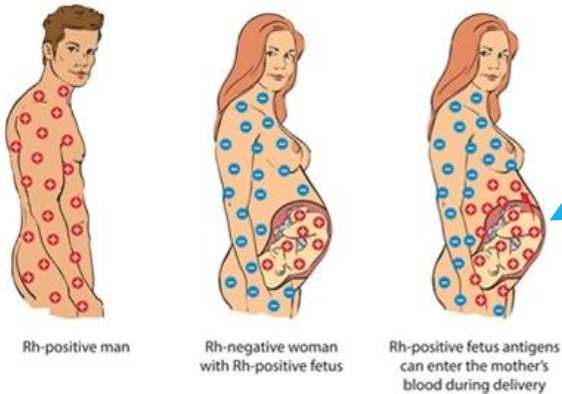
Anomalie cromosomiche



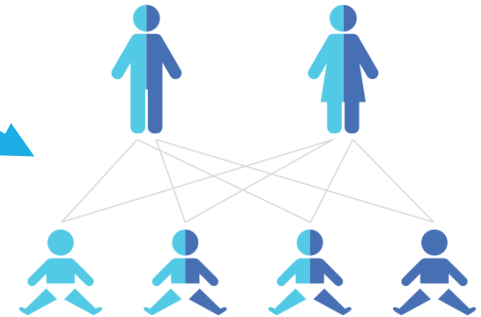
Determinazione del sesso fetale



Incompatibilità Rh



Patologie Mendeliane





N ON - I NVASIVE P RENATAL T ESTING

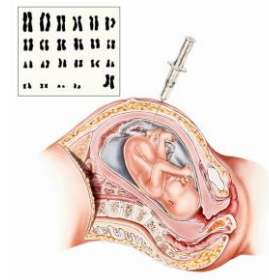
CONCLUSIONI

- ❑ Lo screening prenatale non invasivo basato sul DNA (NIPT) non è un test diagnostico.

IL TEST Non valuta la presenza/assenza di una condizione genetica, ma fornisce una valutazione del RISCHIO

- ❑ Sempre necessario confermare un risultato positivo/alto rischio con DP invasiva

- ❑ Il test preceduto consulenza pre-test che ha il compito di illustrare il significato del test





NON-INVASIVE PRENATAL TESTING

CONCLUSIONI

- In almeno il 2% dei casi, il campione acquisito non è idoneo ad essere refertato.

Per essere affidabile il risultato deve essere ottenuto a partire da una percentuale di DNA fetale libero non inferiore al 4% del totale del DNA libero presente nel plasma materno

- Il test è consigliato per valutare trisomie comuni (T21, T18, T13).



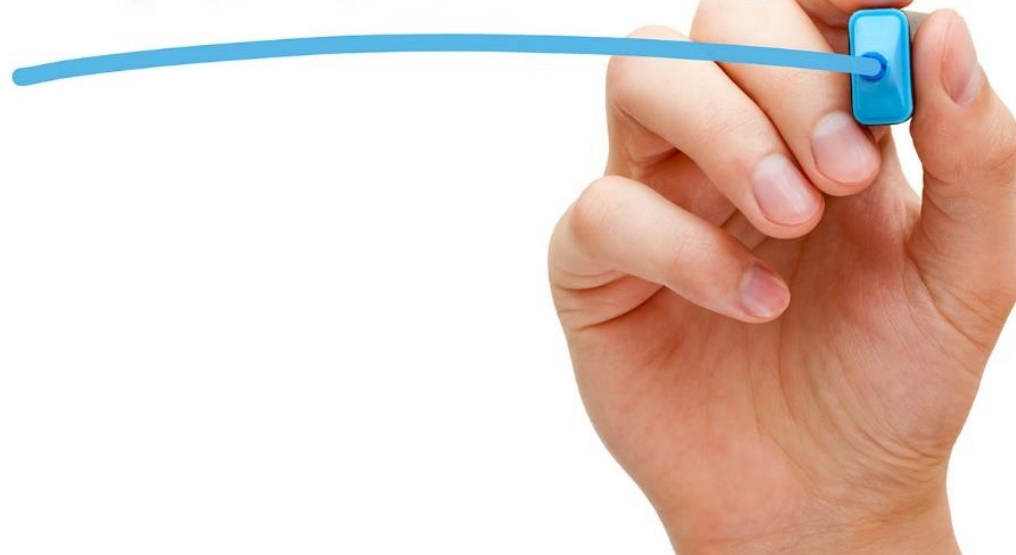
- Ha una ridotta affidabilità per aneuploidie cromosomi sessuali.

- Può individuare altre anomalie cromosomiche e mutazioni genomiche (microdelezioni associate a diverse sindromi).

NON RACCOMANDATO



THANK YOU



Francesca Rizzo, PhD

Laboratorio di medicina molecolare e genomica

Dipartimento di medicina, chirurgia e odontoiatria "Scuola medica salernitana"

Università di Salerno



Malattie genetiche ereditarie individuate da	Gene
Fibrosi Cistica	CFTR
Beta Talassemia	HBB
Anemia Falciforme	HBB
Sordità Ereditaria autosomica recessiva tipo 1A	CX26(GJB2)
Sordità Ereditaria autosomica recessiva tipo 1B	CX30(GJB6)

GENE	MALATTIE SINDROMICHE	GENE	PATOLOGIE SCHELETRICHE
AGT1	Sindrome di Alagille	COL2A1	Acondroginia tipo 2
CHD7	Sindrome di CHARGE		Acondroplasia
HMOX8	Sindrome di Cornelia de Lange tipo 5		Sindrome GATSHL
NIPBL	Sindrome di Cornelia de Lange tipo 1	FGFR3	Sindrome di Crouzer con acanthosis nigricans
MECP2	Sindrome di Rett		Ippocandropatia
NSD1	Sindrome di Soto tipo1		Sindrome di Muenke
ASPM	Sindrome di Bohring-Opitz		Displasia tarsofalange, tipo I
SETBP1	Sindrome di Schivel-Gledion		Displasia tarsofalange, tipo II
SINDROME DI NOONAN			Sindrome di Ehlers-Danlos, classica
RAF1	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 1	COL6A1	Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIA
CEL	Sindrome di Noonan-simile con o senza ascemia mielomonocitica giovanile		Osteogenesi imperfetta, tipo I
KRAS	Sindrome di Noonan /cancer		Osteogenesi imperfetta, tipo II
MAP3K1	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 3		Osteogenesi imperfetta, tipo III
MAP3K2	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 4	COL3A1	Osteogenesi imperfetta, tipo IV
NRAS	Sindrome di Noonan /cancer		Sindrome di Ehlers-Danlos, forma cardio-vascolare
PTEN11	Sindrome Noonan 1/ Sindrome di LEOPARD/cancer		Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIIA
PTEN11	Leucemia mielomonocitica giovanile (MML)	COL3A2	Osteogenesi imperfetta, tipo II
RAP1	Sindrome di Noonan 5/Sindrome di LEOPARD 2		Osteogenesi imperfetta, tipo III
RIT1	Sindrome di Noonan 8		Osteogenesi imperfetta, tipo IV
SHOC2	Sindrome Noonan-simile con capelli caduchi in fase a ragno	CRANIOSINOSTOSI	
SOS1	Sindrome di Noonan 4		Sindrome di Apert senza anomalie genitali o disordini della statura/diagnosi
		FGFR3	Sindrome di Apert
			Sindrome di Crouzon
			Sindrome di Jackson-Weiss
			Sindrome di Pfeiffer, tipo 1
			Sindrome di Pfeiffer, tipo 2
			Sindrome di Pfeiffer, tipo 3



Test di screening

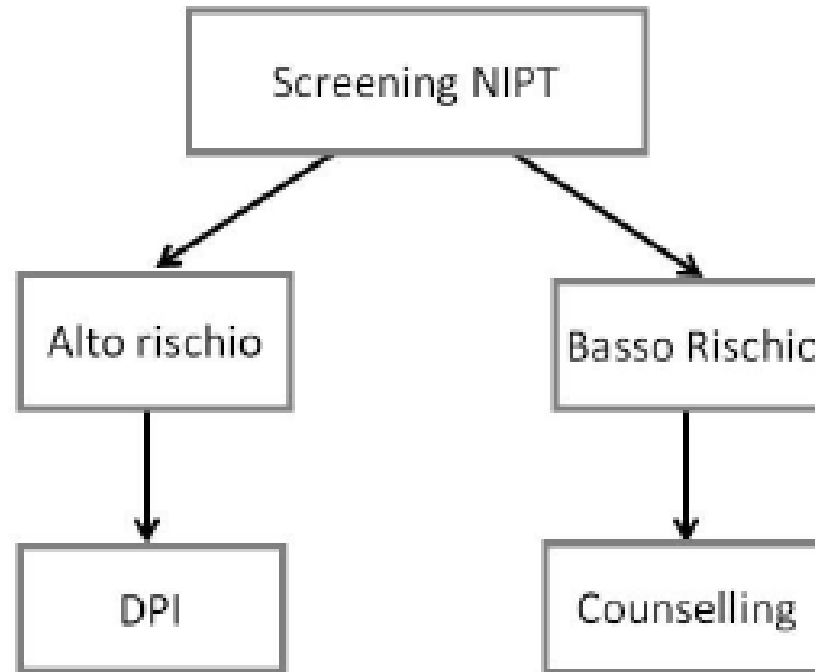
Definizione - un test applicato a una popolazione asintomatica al fine di classificarli in relazione alla loro probabilità di avere una condizione specifica

La differenza tra test di screening e test diagnostici:

1. **I test di screening** forniscono un rischio per una condizione
 - MSAFP, Multiple Marker Screen, ultrasuoni per la sindrome di Down
2. **I test diagnostici** forniscono un risultato definitivo sulla presenza o assenza di una condizione
 - Amniocentesi, Ultrasuoni per la spina bifida

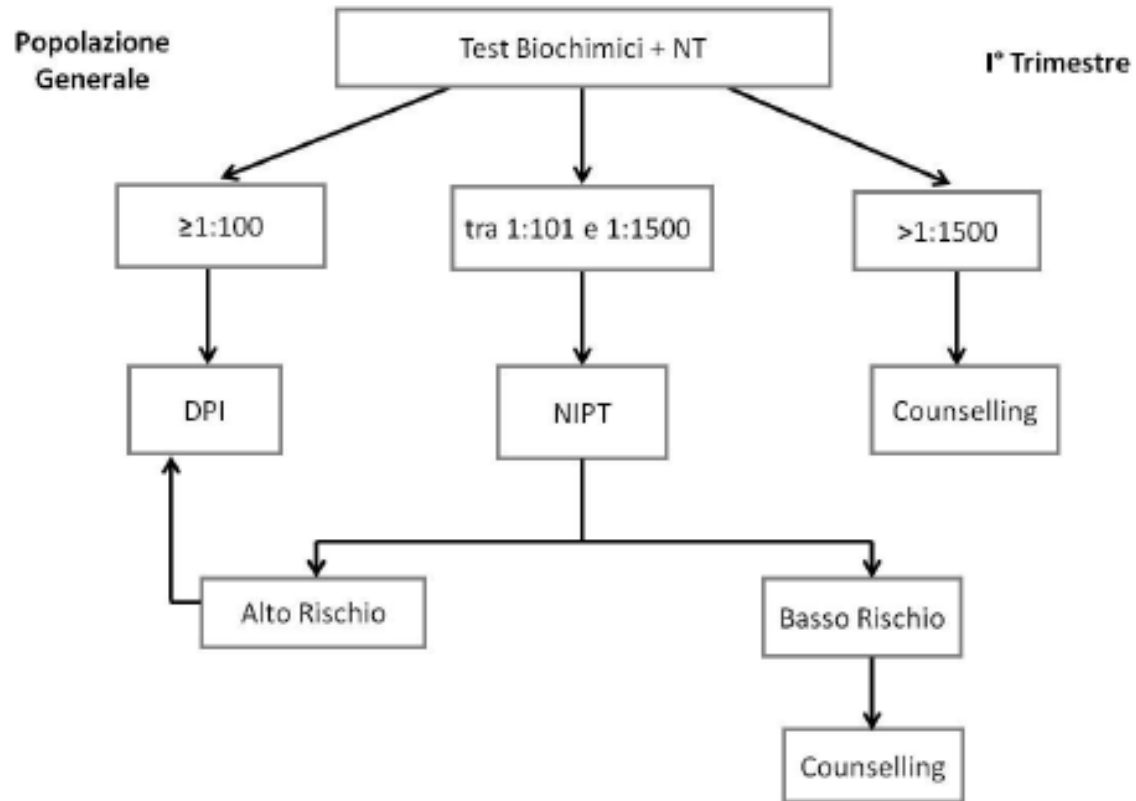
Percorsi terapeutici

Popolazione
Generale



I° Trimestre

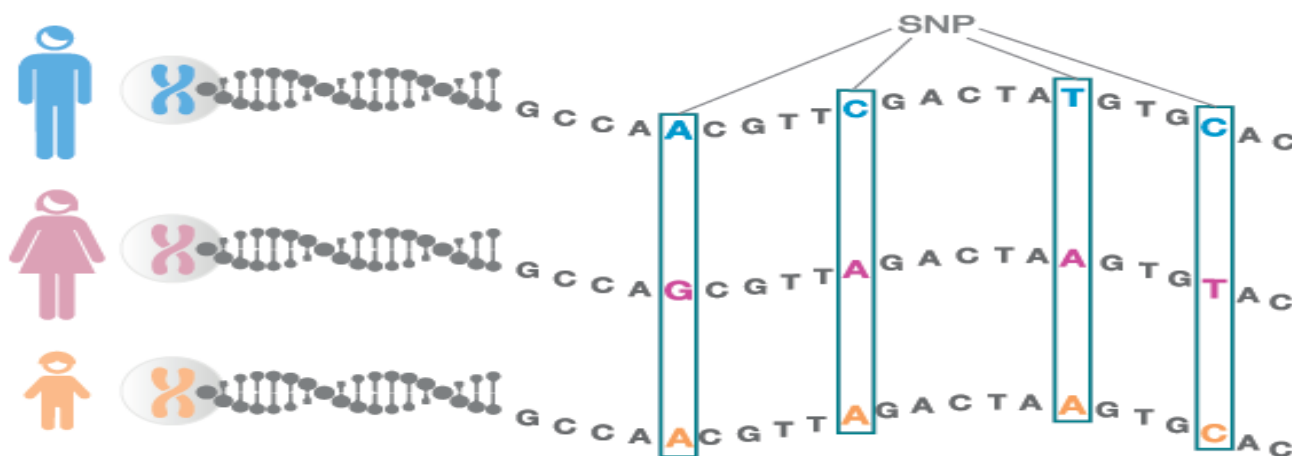
Percorsi terapeutici





Analisi degli SNP

SNP = Single Nucleotide Polymorphism



Variazione della sequenza del DNA che si verifica quando una singola coppia di basi (nucleotide) - A, T, C o G - viene cambiata.

Questi sono normali cambiamenti genetici che si verificano in ogni persona

NIPT: PPV e NPV

Il **valore predittivo positivo** **dipende dalla Sensibilità e dalla Specificità del test**: in particolare, esso aumenta con l'aumentare di questi due parametri.

Positive Predictive Value (PPV): % di risultati del test anormali (positivi) in cui è stata correttamente predetta l'aneuploidia del feto

$$\text{PPV} = \frac{\text{Sensibilità} \times \text{prevalenza}}{((\text{Sensibilità} \times \text{prevalenza}) + (1 - \text{specificità}) \times (1 - \text{prevalenza}))}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{Specificità} \times (1 - \text{prevalenza})}{((1 - \text{sensibilità}) \times \text{prevalenza} + \text{specificità} \times (1 - \text{prevalenza}))}$$

É però importante sottolineare che il valore predittivo positivo dipende anche da un fattore indipendente dal test: la prevalenza della malattia nella popolazione sottoposta a screening.

Fallimento Test NIPT : percentuali e cause

Le percentuali di fallimento del test NIPT sono estremamente eterogenee (da 0 a 12%) e non direttamente correlabili al metodo d'analisi utilizzato o all'epoca gestazionale.

Quali sono le possibili cause di un test NIPT inconclusivo?

Inadeguatezza del campione:

- Volume sangue insufficiente;
- Emolisi;
- Errori di etichettatura provette;
- Ritardo nella consegna dei campioni.

Cause biologiche/sperimentali:

- Frazione fetale inferiore al 4%;
- Problemi nell'estrazione del DNA, nell'amplificazione o nel sequenziamento dei campioni;

NIPT FALSI POSITIVI

- Mosaicismi
- Vanishing twin
- Anomalie dei cromosomi sessuali materni
- Neoplasia-apoptosi di cellule cancerose (comuni aneuploidie)

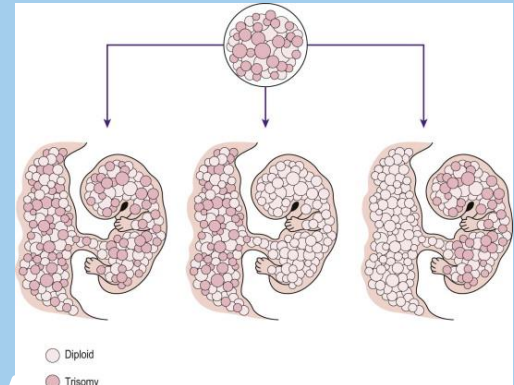
NIPT FALSI POSITIVI

❑ Mosaicismi

❑ Vanishing twin

❑ Anomalie dei cromosomi sessuali

❑ Neoplasia-apoptosi di cellule (es. aneuploidie)



○ Mosaicismo limitato alla placenta

○ Mosaicismo fetale

○ Mosaicismo materno

NIPT FALSI POSITIVI

❑ Mosaicismi

❑ **Vanishing twin**

❑ Anomalie dei cromosomi sessuali

❑ Neoplasia-apoptosi di cellule (es. aneuploidie)

- 3% delle gravidanze sono gemellari
- 5-36% delle gravidanze gemellari risultano in VT (ACOG bollettino 144, Maggio 2014)
- 15% dei dati discordanti della NIPT sono correlati a VT (Futch, 2013)

NIPT FALSI POSITIVI

❑ Mosaicismi

❑ Vanishing twin

❑ Anomalie dei cromosomi sessuali materni

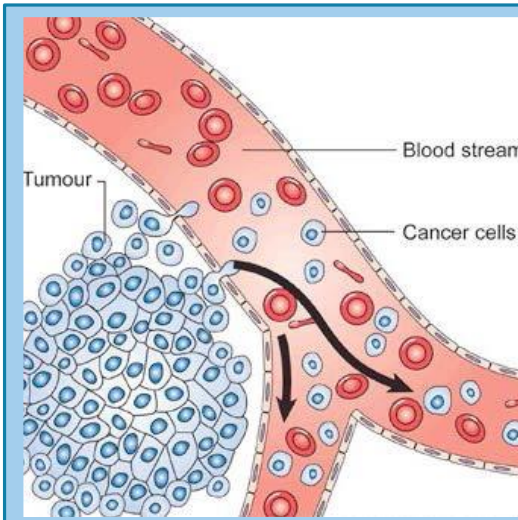
L'8,56% delle aneuploidie cromosomiche sessuali chiamate erano FP a causa del mosaicismo materno

Table 2. Contribution of an abnormal ChrX maternal karyotype in a prospective study of 187 discordant SCAs.

Clinical	NIPT findings	NIPT ChrX gain	NIPT ChrX loss	Total
NIPT follow-up	Abnormal NIPT for SCA, n	63	124	187
	Normal maternal karyotype, n	57	114	171
	Altered maternal karyotype, n	6	10	16
	Maternal mosaicism rate	9.52%	8.06%	8.56%

Wang, ClinChem, 2014

NIPT FALSI POSITIVI



3757 Positivo NIPT per aneuploidia
10 casi di cancro materno

39 casi di aneuploidia multipla
7 tumori materni noti (18%)

Monosomia / trisomia del 21, 13, 18, X.

Follow-up clinico per malignità materna con doppie
aneuploidie?

Bianchi, JAMA, 2015

- ❑ Neoplasia-apoptosi di cellule cancerose (comuni aneuploidie)

NIPT per microdelezioni: problemi

- Dati di convalida limitati
- SNP utilizzati per accertamenti in dubbio
- La dimensione della delezione è importante
- Alcune condizioni altamente variabili
- I genitori potrebbero essere interessati (22qdel)

NIPT Linee guida



Ministero della Salute



ACOG

The American College of
Obstetricians and Gynecologists



Society for
Maternal • Fetal
Medicine

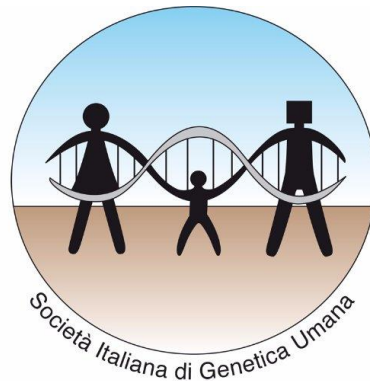


ASHG

American Society of
Human Genetics



INTERNATIONAL SOCIETY FOR PRENATAL DIAGNOSIS



ACMG

American College of Medical
Genetics and Genomics

Translating Genes Into Health®

NIPT Linee guida

- **Ministero della Salute-Consiglio Superiore di Sanità** - Sezione I Linee-Guida Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing NIPT). 2015
- **Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)** Publications Committee #36: Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA Am J Obstet Gynecol 2015; 212(6):711-6
- **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)** Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. Obstet Gynecol 2015;126:31-7
- **The International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD)** Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis Benn P et al, Prenat Diagn 2015; 35: 725-34
- **The European Society of Human Genetics (ESHG) and American Society of Human Genetics (ASHG)** joint policy statement. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. Dondorp et al, Eur J Hum Genet (2015) **23**, 1438-1450; (2015)
- **Società Italiana Genetica Umana (SIGU)** Documento di indirizzo sull'impiego di indagini prenatali non invasive 2016
- **ACMG Practice Resources.** Diagnostic cytogenetic testing following positive noninvasive prenatal screening results: a clinical laboratory practice resources of American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Cherry AM et al Genetics in Medicine, 2017 Aug; 19 (8): 845-850

Limiti del Test NIPT

- Un **test negativo** non assicura assenza di patologia;
- Un **test positivo** necessita di conferma diagnostica con approccio invasivo (amniocentesi);
- La **quantità di plasma fetale** può essere insufficiente all'esecuzione del test. Il rischio di fallimento dell'esame è di circa 4-5%;
- Il **test NIPT non sostituisce la DPI** (con amniocentesi o villocentesi) che deve rimanere una opzione percorribile
- In caso di anomalie ecografiche fetali resta indicata la DPI.