

**DIPARTIMENTO PER LA TUTELA  
DELLA SALUTE E DELLA QUALITÀ  
DI VITA DELLA DONNA**

**U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia**

*Direttore: Dr. Marcello Ceccaroni*

## Diagnosi Prenatale

- Test combinato

- Harmony

PRENATAL TEST



# Servizio di Ecotomografia

## La diagnosi prenatale

*Test Combinato e Non Invasive Prenatal Test NIPT  
(Harmony Prenatal Test®)*

In gravidanza sono previsti, da Decreto Ministeriale, tre controlli ecografici. Il primo è l'**ecografia del primo trimestre**, che ha lo scopo di determinare il numero dei feti, la vitalità e l'epoca gestazionale. Il secondo è l'**ecografia morfologica**, dove si controllano l'anatomia e lo sviluppo del feto. Il terzo è l'**ecografia del terzo trimestre**, che si esegue su indicazione medica e prevede il controllo della crescita e della presentazione del feto.

È un dato molto rassicurante il fatto che circa il 97% dei bambini nasca sano; solo approssimativamente il 3% può presentare delle patologie. Una parte di questo 3% è costituita dalle anomalie cromosomiche, le più frequenti delle quali sono rappresentate dalle **trisomie**. Considerando che il cariotipo umano è costituito da 46 cromosomi (23 coppie), le trisomie sono caratterizzate dalla presenza di un cromosoma in più (3 anziché 2) in una delle coppie, per cui il numero totale di cromosomi è 47 anziché 46.

La Trisomia 18 (*Sindrome di Edwards*) e la Trisomia 13 (*Sindrome di Patau*) sono caratterizzate da malformazioni multiple, e spesso incompatibili con la vita.

Se invece il cromosoma sovrannumerario è il 21, si ha la *Sindrome di Down*, una delle anomalie cromosomiche più frequenti (1 su 700 nati). È caratterizzata da un grado variabile di ritardo mentale, e può essere o meno associata ad alcune malformazioni strutturali.

Ci sono inoltre alterazioni che riguardano specificatamente il numero

dei cromosomi sessuali, in eccesso o in difetto, con relativi problemi di accrescimento, apprendimento e infertilità, come la *Sindrome di Turner* (45,X0), la *Sindrome di Klinefelter* (47,XXY), la *Sindrome di Jacobs* (47,XYY) e la *Sindrome Tripla X* (47,XXX).

Purtroppo, le patologie cromosomiche possono verificarsi in modo inatteso in qualsiasi momento dell'età riproduttiva. La frequenza di alcune di esse aumenta con l'avanzare dell'età della madre; tuttavia, numerose evidenze scientifiche hanno confermato che l'uso della sola età materna come parametro di screening sia riduttivo nell'identificare le gravidanze realmente a rischio.

Dal momento che le ecografie standard previste in gravidanza non hanno lo scopo di individuare tali patologie, sono stati sviluppati dei test di **screening**, ossia dei test che permettono di ottenere un rischio specifico e individuale per la singola gravidanza.

Il loro scopo è individuare le gravidanze con maggiore probabilità di avere una malattia dei cromosomi. L'accuratezza di tale probabilità è variabile a seconda del test scelto. Sono test non invasivi, e pertanto non comportano un pericolo per la gravidanza.

La **diagnosi** di anomalie cromosomiche, invece, può attualmente essere effettuata solo mediante l'impiego di metodiche invasive, quali il prelievo di tessuto placentare (villocentesi) o il prelievo di liquido amniotico (amniocentesi); tali tecniche, però, comportano un rischio di perdita fetale dello 0,5-1%.

**Presso la Nostra Struttura è possibile eseguire due test di screening: il Test Combinato e il Test del DNA Fetale Periferico (Harmony Prenatal Test®). Non sono esami obbligatori: si effettuano solo alle pazienti che, informate, li richiedano.**

## Il Test Combinato

Si esegue tra l'undicesima e la tredicesima settimana di gravidanza. Si basa sulla combinazione dei dati forniti dall'età materna, da un prelievo di sangue materno e da un esame ecografico.

Il prelievo di sangue dosa due proteine abitualmente presenti in gravidanza (la *free-beta-HCG* e la *PAPP-A*), che possono essere alterate in presenza di anomalie cromosomiche. L'ecografia verifica la vitalità del feto, l'epoca gestazionale, l'assenza di malformazioni maggiori riconoscibili e la *translucenza nucale*. Quest'ultima consiste in un accumulo transitorio di liquido nella regione nucale del feto, tra la cute e la colonna cervicale; l'aumentato spessore di tale area rappresenta un rischio aumentato di anomalie cromosomiche, ma anche di malformazioni congenite.

I valori delle sostanze misurate, combinati con i dati raccolti durante l'esame ecografico, vengono inseriti nel software della Fetal Medicine Foundation, che calcola per ciascuna paziente il rischio personalizzato.

Il **risultato** viene espresso in forma di **probabilità**; pertanto, se l'esito risulta ad **alto rischio** (da 1:1 a 1:300), non significa necessariamente che c'è un'anomalia dei cromosomi, ma piuttosto che questa risulta più probabile. Allo stesso modo, anche un test a **basso rischio** (>1:1000), pur risultando estremamente rassicurante, non può escludere in assoluto la presenza di anomalie cromosomiche fetali. Per la fascia a **rischio intermedio** (da 1:300 a 1:1000) possono essere proposti ulteriori test di screening per meglio definire la probabilità che il feto sia affetto.

In caso di rischio alto è possibile, presso il nostro centro, approfondire con ulteriori esami di screening non invasivi (es, l'ecografia morfologica precoce, l'ecocardio fetale e l'Harmony Test®). Se la paziente desidera invece una diagnostica con test invasivi (villocentesi, amniocentesi), potrà rivolgersi presso i centri dedicati.

Secondo la Fetal Medicine Foundation, il Test Combinato ha una **sensibilità del 90%** (ossia, il test è in grado di identificare 90 feti affetti da trisomia su 100), con un rischio del 5% di falsi positivi (il test risulta a rischio elevato, ma l'analisi dei cromosomi del feto è nella norma). I falsi negativi (il test risulta a basso rischio, ma il feto è affetto da trisomia) sono possibili, ma molto rari.

### Harmony Prenatal Test®

**Questo esame** ricerca il DNA libero, di origine placentare, presente nel plasma materno. La tecnologia impiegata da questo test permette l'analisi di frammenti di DNA specifici dei cromosomi 21, 18 e 13, quantificando accuratamente la frazione fetale, ottenendo, tramite un algoritmo, il rischio (alto o basso) che il feto sia affetto da Trisomia 21, 18 o 13.

Si può eseguire a partire dalla 10° settimana compiuta di gestazione. Vengono prelevati 20 ml (2 provette) di sangue materno; contestualmente al prelievo, sarà eseguita un'approfondita ecografia del primo trimestre, per verificare la vitalità del feto, l'epoca gestazionale, l'assenza di malformazioni maggiori riconoscibili e, se non già eseguita, la *translucenza nucale*.

L'Harmony Test® **“Base”** permette inoltre, su richiesta della paziente o su indicazione del Ginecologo Curante in base a dati anamnestici, di valutare il **sexo fetale** e le **alterazioni dei cromosomi sessuali**.

L'Harmony Test® **“Plus”** ricerca in più le **microdelezioni 22q11.2**, ossia la mancanza di piccole porzioni del cromosoma 22, che causano la *Sindrome di Di George* (una malattia rara che si presenta 1/2000-4000 nati e comprende anomalie del viso, cardiopatie e problemi immunologici).

Come il Test Combinato, l'Harmony® è un test di screening, quindi non è concepito per formulare una diagnosi conclusiva. Non tutti i feti

affetti verranno rilevati, e al contrario, potrebbero risultare ad alto rischio dei feti sani. La **sensibilità per la Trisomia 21 è del 99,3%**, leggermente inferiore per la Trisomia 18 e la Trisomia 13. In casi molto rari il test potrebbe non dare una risposta. In tal caso è previsto un secondo prelievo. Soltanto in meno del 2% dei casi non si ottiene una risposta definitiva.

Nel caso in cui il Test suggerisca la presenza di una anomalia cromosomica, l'interpretazione del risultato viene demandata alla consulenza genetica e ad eventuali successivi approfondimenti diagnostici ottenibili con tecniche invasive (*villocentesi, amniocentesi*).

### Quale test scegliere?

La Nostra Struttura prevede la possibilità di prenotare i test sopracitati sia singolarmente (Test Combinato, Harmony Base, Harmony Plus) che in associazione. Il vantaggio della prenotazione complessiva di Test Combinato + Harmony consiste nella possibilità di ottenere una definizione orientativa del rischio anche nei casi in cui uno dei due test non risultasse conclusivo (esempio, Test Combinato a rischio intermedio, o Harmony con frazione fetale insufficiente per la lettura).

### I test di screening nelle Gravidanze Gemellari

Il **Test Combinato** si può eseguire anche nelle gravidanze gemellari. Nelle gravidanze *Bicoriali* (due sacchi e due placenti) è possibile ottenere un rischio per Trisomia 21 separato per ciascun gemello, dal momento che le misurazioni di spessore della Translucenza Nucale potrebbero essere differenti, in questo caso è possibile che uno dei feti sia sano e l'altro affetto da anomalia cromosomica. Nelle gravidanze *Monocoriali* (una placenta) possono esserci differenze nello spessore della Translucenza Nucale, ma il rischio per anomalie cromosomiche è lo stesso per entrambi i gemelli, essendo geneticamente identici.

Nell'**Harmony Test**<sup>®</sup> il tasso di rilevazione delle trisomie è simile a quello ottenuto nelle gravidanze singole, ma i dati clinici di validazione disponibili per il test, in termini di sensibilità e specificità sulle gravidanze gemellari, sono ancora limitati. Inoltre, nel caso di aneuploidia rilevata, lo stato di ciascun feto non può essere determinato.

Qualora sia stato richiesto di conoscere il sesso fetale, il risultato del test riporterà se è stato rilevato almeno un feto di sesso maschile o se entrambi i feti sono di sesso femminile.

I test opzionali per le aneuploidie dei cromosomi sessuali e per le microdelezioni 22q11.2 non sono indicati nelle gravidanze gemellari.

Il test **non** è validato per gravidanze gemellari con più di due feti.

### Consegna dell'esito ed eventuali esami integrativi

L'esito degli esami sarà discusso con il Ginecologo Ecografista, il quale, in base ai risultati, eseguirà un counseling dedicato; qualora indicato, offrirà la possibilità di eseguire ulteriori approfondimenti diagnostici, se desiderati dalla paziente. Presso la Nostra Struttura è possibile eseguire con un percorso preferenziale l'ecografia morfologica precoce (a 16 settimane) e l'ecocardio fetale (a 18 settimane), nonché le successive visite in gravidanza presso l'ambulatorio dedicato.

### Organizzazione degli esami:

- **Test Combinato:**
  - riunione informativa e prelievo di sangue il mercoledì mattina;
  - ecografia per traslucenza nucale e consegna del referto il venerdì della settimana successiva.
- **Harmony Prenatal Test:**
  - riunione informativa, prelievo di sangue e controllo ecografico il mercoledì mattina;
  - consegna dell'esito il venerdì della settimana successiva.
- **Test Combinato + Harmony:**
  - riunione informativa, prelievo di sangue per entrambi i test e controllo ecografico il mercoledì mattina;
  - consegna dell'esito il venerdì della settimana successiva.

### Prenotazioni:

#### ***Prenotazioni telefoniche:***

al n. 045.601.32.57 dal lunedì al venerdì ore 8.00-18.00, il sabato ore 8.00-13.00.

#### ***Prenotazioni allo sportello all'ingresso principale:***

dal lunedì al venerdì ore 7.30-19.30, il sabato ore 7.30-13.00.

Alla prenotazione è necessario indicare quale test si è scelto, eventualmente avvalendosi delle indicazioni del Ginecologo Curante. In ogni caso è consigliabile prendere visione del video informativo disponibile sul sito [www.sacrocuore.it](http://www.sacrocuore.it).

## Costi:

Test Combinato	€ 150,00
Harmony Base con Ecografia	€ 550,00
Test Combinato + Harmony Base	€ 650,00
Harmony Plus con Ecografia	€ 600,00
Test Combinato + Harmony Plus	€ 700,00



*Redatto dal personale dell'U.O. a seguito della valutazione delle schede della Carta dei Servizi.*

***Responsabile del Servizio di Ecotomografia:***

*Dr. Giamberto Trivella*

***Equipe dedicata:***

*Dr.ssa Michela Carli*

*Dr.ssa Mariella Musola*

*Dr.ssa Chiara Signori*

*Dr.ssa Anna Stepniewska*

*Dr.ssa Carlotta Zorzi*