



Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

UNIAMO
Federazione Italiana Malattie Rare



Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Redatto da: Gruppo di lavoro SIGU di Citogenomica, Genetica Prenatale e Riproduttiva, Gruppo di lavoro SIGU di Genetica Clinica, Gruppo di lavoro SIGU di Scienze Omiche, Gruppo di lavoro SIGU di SIGU-Sanità, SIEOG, UNIAMO

Coordinatore: Laura Bernardini (Gruppo di lavoro SIGU di Citogenomica, Genetica Prenatale e Riproduttiva. Vice-coordinatori: Laura Cardarelli, Valentina Gatta)

Estensori: SIGU: Laura Bernardini, Olga Calabrese, Mattia Gentile, Fortunato Lonardo, Federica Natacci, Antonio Novelli, Barbara Pasini, Chiara Pescucci, Francesca Clementina Radio, Daniela Zuccarello; SIEOG: Tiziana Frusca, Paolo Volpe; UNIAMO: Simona Bellagambi, Annalisa Scopinaro, Rita Treglia. E inoltre: Anna Giulia Aprile, Maurizio Balistreri, Marina Forte, Margherita Riccio.

Hanno contribuito alla revisione: Caterina Garone (SIGU), Valentina de Robertis (SIEOG)

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

ÜNIAMO
Federazione Italiana Malattie Rare



Sommario

1. Premessa e Scopo del documento	3
2. Metodi e fasi di sviluppo	3
3. Criteri di costituzione del tavolo di lavoro	3
4. Revisione dei documenti esistenti: linee-guida, riferimenti giuridici ed etici	4
5. DPN invasiva e non invasiva: indicazioni, tecniche e rischi ostetrici correlati	6
5.1 La DPN (invasiva e non invasiva)	6
5.2 L'ecografia fetale del II-III trimestre	6
5.3 Indicazioni alla DPN tardiva	8
5.4 Ruolo del genetista e sua interazione con l'ecografista per l'inquadramento dei quadri evolutivi e la diagnosi differenziale	14
5.5 Tecniche di prelievo	15
6. Analisi genetiche prenatali e appropriatezza diagnostica e prescrittiva	16
6.1 Tecniche di analisi - Potenzialità e limiti	16
6.2 La diagnosi prenatale genetica tardiva	20
6.3 Possibilità di re-analisi del campione di DNA conservato dopo indagini del I-II trimestre in seguito alla identificazione di anomalie fetali in epoca gestazione avanzata	21
7. Aspetti psicologici	21
7.1 Diagnosi di feto affetto: reazioni emotive fisiologiche e reazioni psicologiche complesse e/o patologiche	21
8. Utilizzo delle risorse nell'ambito del SSN	23
9. Conclusioni	24
10. Bibliografia	27
11. Appendici	33

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



1. Premessa e Scopo del documento

Lo sviluppo tecnologico degli ultimi anni, microarray genomici prima, più recentemente le tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS), permette oggi di incrementare il tasso di diagnosi di condizioni rare in almeno un 25% di casi in più rispetto al passato, e soprattutto permette puntuali correlazioni-genotipo fenotipo in una parte dei pazienti analizzati, con forti implicazioni di tipo prognostico. Questo è ampiamente dimostrato nella diagnosi postnatale, ma risulta sempre più evidente anche nella diagnosi prenatale (DPN).

Nelle Linee-guida correnti (2021) della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG) viene evidenziata l'importanza della valutazione ecografica morfologica (19-22 settimane) e successivamente del III trimestre, in quanto permette di valutare non solo la crescita fetale, ma anche la presenza di difetti strutturali, difficilmente rilevabili da esami ecografici più precoci. In caso di riscontro patologico, segue quasi sempre la richiesta da parte del ginecologo e della gestante di un inquadramento clinico-genetico che, grazie all'esecuzione del test genetico più appropriato, potrebbe diagnosticare la patologia, distinguere tra forme isolate di difetti congeniti e forme sindromiche con ricadute sulla corretta gestione delle ultime settimane di gravidanza e del parto e, sia pure in una minoranza dei casi, su interventi in utero o nelle prime settimane di vita. Tuttavia, fino ad oggi i documenti dedicati alla DPN sono focalizzati su un periodo di gestazione che riguarda il I e II trimestre, e rimanda alla disponibilità del singolo centro la possibilità della gestante di accedere a tale servizio in un'epoca più avanzata della gravidanza, con una situazione nei vari Centri italiani di DPN estremamente variegata, poiché non esiste un documento ufficiale a cui fare riferimento. Il presente documento, frutto del lavoro congiunto di SIGU, SIEOG e UNIAMO, con la collaborazione di esperti del settore, mira a definire le buone pratiche per l'applicazione della DPN in feti con condizioni patologiche in epoca avanzata di gravidanza, definita come quadro fetale giunto a definizione diagnostica dopo l'ecografia morfologica.

2. Metodi e fasi di sviluppo

Questo documento è stato redatto da un gruppo di specialisti esperti in diagnosi prenatale in tutte le sue declinazioni. Ogni capitolo è stato curato da un sottogruppo degli estensori, in base alle proprie competenze. Tutti gli autori hanno poi espresso la loro opinione sull'intero documento fino al raggiungimento di un consenso attraverso una serie di riunioni telematiche svolte tra luglio 2022 e giugno 2023. Il documento è stato infine reso disponibile a tutti i Soci delle rispettive Società e revisionato recependo i suggerimenti dei Soci ritenuti pertinenti.

3. Criteri di costituzione del tavolo di lavoro

Gli esperti sono stati selezionati in base a specifiche competenze ed esperienza pluriennale nei vari ambiti discussi all'interno del documento, dopo richiesta di disponibilità a tutti i membri dei GdL-SIGU e degli altri organi coinvolti nella stesura. Nessun componente ha conflitti di interesse da dichiarare.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



4. Revisione dei documenti esistenti: linee-guida, riferimenti giuridici ed etici

La diagnosi prenatale può essere inquadrata all'interno di processi diagnostici/prognostici volti a garantire sia i diritti della gestante che i diritti del feto (e.g., diritto all'informazione, diritto alla salute, etc.) tramite il monitoraggio dello stato di salute del feto e il riconoscimento di eventuali patologie, genetiche e non, prima della nascita. L'accesso alla diagnosi prenatale, così come le azioni rivolte alla gestione dei rischi emersi da tale approccio, deve essere finemente regolato e basato su valutazioni di efficienza ed efficacia che tengano conto della tecnica di diagnosi prenatale d'elezione, dell'epoca e della modalità di prelievo e dei risultati attesi.

Tenuto conto delle diverse legislazioni e delle diverse realtà, l'accesso alle tecniche di diagnosi prenatale e la gestione delle informazioni da essa ricavate devono essere calate nelle realtà internazionali, nazionali e locali sia dal punto di vista scientifico che dal punto di vista logistico-amministrativo. Allo stato attuale non esistono linee di indirizzo condivisibili a livello internazionale e le tempistiche di accesso a percorsi di diagnosi e scelta consapevole sono demandati ai singoli sistemi sanitari.

In Italia, nel 1992 il Comitato Nazionale per la Bioetica ha espresso parere in merito alla diagnosi prenatale dichiarando, tra l'altro, che la garanzia dell'accesso alla diagnosi prenatale deve essere data a tutte le donne o coppie che la richiedano, previa valutazione delle indicazioni, "indipendentemente dall'intenzione eventualmente manifestata relativamente alla scelta sul proseguimento o no della gravidanza in conseguenza dell'esito dell'analisi" [1].

Sebbene siano identificabili numerose linee guida nazionali e internazionali volte a definire le indicazioni alla esecuzione di diagnosi prenatale, anche mediante approcci di ultima generazione, come l'analisi mediante microarray (CMA) e/o il sequenziamento genico mediante tecniche NGS (incluso l'esoma e il genoma) non sono riportati limiti temporali specifici per l'esecuzione di tali test essendo questi subordinati al riscontro delle specifiche anomalie fetali e non all'epoca della diagnosi ecografica. Le suddette linee guida si pronunciano infatti in merito al periodo di esecuzione più precoce della procedura invasiva, presupponendo in seguito come unica limitante all'esecuzione della procedura invasiva la valutazione ostetrica, relativamente alla possibile presenza di complicanze derivanti dalla procedura stessa [2-9]. Inoltre, l'esecuzione di una diagnosi prenatale specifica può essere slegata dal momento dell'esecuzione della procedura invasiva, tenuto conto che le linee guida SIGU-SIEOG sull' "Uso appropriato delle tecniche di CMA nella diagnosi prenatale" forniscono indicazioni sulla necessità di conservazione di campioni di DNA fetali precedentemente ottenuti, al fine di consentire l'esecuzione di ulteriori test qualora nel prosieguo della gravidanza si evidenzino ulteriori segni correlati a una patologia fetale, non precedentemente indagata [4].

In Italia la possibilità di accesso alla diagnosi prenatale appare direttamente correlato, soprattutto in alcune realtà locali, alla applicabilità della Legge 22 maggio 1978, n. 194 in particolare per quanto relativo alla interruzione volontaria c.d. "terapeutica" della gravidanza (dopo i primi novanta giorni). Secondo la legge in questione, infatti, quest'ultima può essere praticata esclusivamente qualora la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna o quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie/malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna (articolo 6, comma a e b) [10].

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



Nonostante le recenti linee guida aggiornate dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sull'interruzione della gravidanza si dichiarino in dissenso con le leggi e altri regolamenti che vietano l'aborto in base ai limiti di età gestazionale [11], il limite temporale basato sulla Legge 22 maggio 1978, n. 194 pone non poche difficoltà nella esecuzione di una diagnosi prenatale efficace in particolare a seguito di anomalie fetali evidenziate ecograficamente dopo la 20-21^a settimana di amenorrea che richiedono l'avvio di complesse valutazioni diagnostiche in tempi molto ristretti. Tale limite temporale pone inoltre problemi nei casi di comparsa o evoluzione di quadri fetali patologici nel III trimestre di gravidanza, evento che interessa circa una gravidanza ogni 300, come viene espressamente sottolineato nelle Linee-guida correnti (2021) della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG)[12].

Il nesso tra diagnosi prenatale e interruzione della gravidanza è precisato dalla sentenza n. 7385 del 16 marzo 2021 della 3^o sezione civile della Corte di Cassazione che ha ribadito come la diagnosi prenatale debba essere indipendente dalla scelta o meno di interruzione della gravidanza. Nella sentenza citata viene infatti dichiarato che la giurisprudenza della Corte di Cassazione "da tempo ha dato dimostrazione di considerare la consulenza diagnostica presupposto causale di una serie di conseguenze non circoscritte alla dimensione terapeutica in senso stretto, rimarcando il fatto che la richiesta di una diagnosi prenatale riveste caratteri plurifunzionali. Allora, la conoscenza delle condizioni di salute del feto si pone quale antecedente causale di una serie di altre scelte di natura esistenziale, familiare, e non solo terapeutica (ad esigenze terapeutiche risponde la interruzione della gravidanza)" [13]. Inoltre, il medico è tenuto a rispettare il contratto con la gestante che prevede per la paziente il diritto di ricevere tutte le informazioni possibili relative alla sua condizione e per il medico l'obbligo di informazione.

Dal punto di vista etico, questo approccio è in linea con il modello che tende oggi a prevalere nelle decisioni cliniche e che mette al centro l'individuo come persona autonoma. Pertanto, il diritto all'informazione della gestante sulla patologia del feto appare fondamentale, a prescindere dall'epoca gestazionale in cui questa informazione può essere ottenuta. Non c'è alcuna connessione necessaria o intrinseca tra la richiesta o l'acquisizione delle informazioni sulla condizione del feto e un'eventuale scelta da parte della donna di interrompere la gravidanza tardiva all'estero, laddove legalmente possibile. Le ragioni per chiedere di acquisire informazioni sul feto, anche in una fase avanzata della gravidanza, possono essere molteplici: ad esempio, la consapevolezza di poter ricorrere eventualmente ad una terapia fetale in utero, una definizione più precisa della prognosi (ad una malformazione apparentemente isolata ma con anomalia genetica corrisponde un rischio maggiore di disabilità intellettiva nel nascituro), la preparazione psicologica della coppia e dei familiari alla nascita di un bambino con anomalie, la gestione dell'ultimo trimestre di gravidanza in termini di maggiori controlli ecografici, la programmazione della nascita in centri di riferimento con esperienza nella patologia diagnosticata o con adeguata assistenza neonatale intensiva. Questi scopi devono essere perseguiti a prescindere dalla decisione di interrompere o meno la gravidanza che prenderà la gestante [14-19].



5. DPN invasiva e non invasiva: indicazioni, tecniche e rischi ostetrici correlati

5.1 La DPN (invasiva e non invasiva)

La diagnosi prenatale è l'insieme di indagini strumentali e di laboratorio mirate al monitoraggio dello stato di salute del feto ed al riconoscimento di eventuali patologie, genetiche e non, prima della nascita.

Si tratta di un percorso multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali (ginecologo ed ostetrico, medico e biologo genetista, psicologo, neonatologo, anatomo-patologo), la cui collaborazione è indispensabile affinché la coppia riceva tutte le informazioni necessarie per poter compiere delle scelte consapevoli e affinché l'iter diagnostico sia affidabile ed efficace e comporti il minor rischio possibile per la gravidanza.

Le tecniche di screening/diagnosi prenatale si distinguono in metodi non invasivi (test combinato, analisi del DNA fetale su sangue materno, ecografia, risonanza magnetica fetale) e invasivi, che comprendono l'insieme delle procedure atte a prelevare tessuti embrio-fetali o annessiali allo scopo di indagare possibili patologie genetiche correlate o meno a quadri malformativi ecoevidenziati, per la ricerca di agenti infettivi e per la valutazione di parametri ematologici fetali. Le tecniche attualmente disponibili sono la villocentesi, l'amniocentesi e la funicolocentesi o cordocentesi.

La scelta della tecnica da eseguire viene dettata dall'indicazione clinica, dall'epoca gestazionale, dalla specifica esperienza dell'operatore e del laboratorio di riferimento, oltre che dalla preferenza della donna, dettagliatamente informata.

Considerando il rischio di complicanze ostetriche, seppure molto basso, correlato alle procedure invasive di villocentesi ed amniocentesi, la procedura invasiva trova indicazione nelle gravidanze considerate ad alto rischio di anomalie cromosomiche o altre condizioni genetiche specifiche.

La diagnosi prenatale invasiva presenta delle caratteristiche peculiari rispetto agli iter diagnostici clinici postnatali:

- non viene effettuata sulla persona che la richiede, bensì su un soggetto terzo che non ha riconoscimento giuridico;
- deve essere eseguita in tempi molto più rapidi rispetto alle diagnosi post-natali;
- non vi è sempre possibilità di effettuare una correlazione genotipo-fenotipo in tempo reale, pertanto in alcuni casi non è possibile formulare con precisione né la diagnosi né la prognosi;
- si avvale anche di tecniche che possono causare complicanze ostetriche.

5.2 L'ecografia fetale del II-III trimestre

Questo esame è deputato principalmente a valutare l'accrescimento fetale ed a confermare la normalità o meno di alcune strutture anatomiche che possono essere sede di malformazioni ad insorgenza tardiva o che evolvono nel tempo.

Per patologia o malformazione evolutiva si intende una condizione in cui:

A) l'espressione fenotipica della anomalia diviene visibile solo dopo le 20-23 settimane, come accade per gli arti inferiori corti in caso di acondroplasia o per la dilatazione delle anse intestinali in caso di atresia intestinale o per l'anomalia della forma del cranio in caso di craniosinostosi;

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



B) la patologia si sviluppa solo durante il terzo trimestre come accade per le cisti ovariche fetali in risposta alla stimolazione estrogenica materna o per la ventricolomegalia cerebrale in seguito ad emorragia oppure ad infezione materna.

Nel primo gruppo di patologie fetali potrebbero essere anche inseriti quei casi in cui il difetto anatomico è già presente in precedenza ma diviene visibile solo successivamente a differenti epoche gestazionali, tra cui il terzo trimestre: classico esempio è rappresentato dall'ernia diaframmatica in cui il difetto del piano muscolare è già presente a 12 settimane, ma l'erniazione dei visceri in torace (e dunque la visualizzazione ecografica del difetto) dipende dal momento in cui si verifica il gradiente pressorio che li fa migrare attraverso la porta erniaria; ciò può avvenire a 20 settimane, a 30 settimane o anche solo al momento del parto, con il primo atto respiratorio.

Per definizione, quindi, l'ecografia morfologica può essere perfettamente normale in tutte queste anomalie congenite. Per questo motivo le patologie evolutive potrebbero essere identificate per la prima volta solo nel corso di un esame ecografico condotto nel III trimestre di gravidanza o anche dopo la nascita in quanto non sono evidenziabili prima di tale periodo per la loro storia naturale o perché la noxa patogena ha agito solo nel terzo trimestre o perché risulta estremamente difficoltoso valutare un eventuale aspetto iniziale della patologia durante il II trimestre. A tal fine si sottolinea, come riportato in Tabella 1, che alcune malformazioni evolutive sono evidenziabili esclusivamente nel terzo trimestre, altre nella maggior parte dei casi e altre ancora in un numero significativo dei casi in epoche gestazionali tardive (o addirittura solo dopo la nascita).



Tabella 1: La tabella mostra le principali patologie evolutive alcune delle quali sono evidenziabili esclusivamente dopo le 24 settimane, altre nella maggior parte dei casi (++) e altre ancora in un numero significativo dei casi (+)

ANOMALIA CONGENITA	DIAGNOSI >24 SETTIMANE		
	SEMPRE	PROBABILITA' DIAGNOSI TARDIVA	ANCHE SOLO DOPO LA NASCITA
Idrocefalia		+	
Microcefalia		++	+
Agenesia corpo calloso		+	+
Stenosi valvole semilunari		+	+
Coartazione Aortica		+	+
Cardiomiopatia	+		+
Chiusura prematura DA	+		+
Dotto arterioso pervio	+		+
Ernia diaframmatica		+	+
Atresia esofagea		+	+
Atresia duodenale		++	+
Atresia ileo-digiunale	+		
Ileo da meconio		+	+
Rene policistico AR		+	
Rene policistico AD		+	+
Reflusso vescico-ureterale		+	+
Acondroplasia		++	
Artrogriposi (FADS)		+	
Aneurisma vena di Galeno	+		
Tumori (tutte le sedi)	+		

5.3 Indicazioni alla DPN tardiva

5.3.1 Anomalie fetali ecografiche

Come già riportato in precedenza esistono anomalie fetali che possono essere evidenziate solo, o nella maggior parte dei casi, dopo le 22-23 settimane. La diagnosi prenatale di tali anomalie e la sua eventuale associazione con anomalie genetiche potrebbe permettere di scegliere la sede più appropriata in cui espletare il parto oltre a consentire una pianificazione delle cure postnatali. Per un corretto inquadramento diagnostico e prognostico di tale patologie fetali è necessario che le gestanti i cui feti risultano essere affetti da questi quadri malformativi evolutivi vengano inviate ad un centro di riferimento con adeguata strumentazione ad alto impatto tecnologico (includere ove necessarie anche altre tecniche di *imaging*) in cui vengano prese in carico da un ecografista esperto per un corretto inquadramento diagnostico e prognostico nell'ambito di una gestione multidisciplinare del caso.

5.3.2 Oligo/polidramnios

La misurazione della quantità di liquido amniotico è ecografica e si ottiene mediante il calcolo dell'*amniotic fluid index* (AFI) o con la misurazione della tasca massima di liquido amniotico. Per polidramnios si intende la presenza di una tasca massima di liquido amniotico >8 cm o un AFI >25 cm; il polidramnios si definisce

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



severo in caso di AFI >35 cm o tasca massima >16 cm. Per oligoamnios si intende la presenza di una tasca massima di liquido amniotico <2 cm o un AFI <5 cm.

Le alterazioni della quantità del liquido amniotico possono spesso associarsi a patologie fetali con esiti materno-fetali e prognosi variabili. L'eziologia include quadri malformativi fetali come l'agenesia renale nell'oligoamnios o l'atresia duodenale, alcune anomalie del sistema nervoso, l'ernia diaframmatica, l'idrope fetale e tumori fetali con malformazioni arterovenose nel polidramnios o quadri di anomalo funzionamento d'organo, prevalentemente renale, con eccessiva produzione di liquido (esempio s. di Bartter o altre tubulopatie).

In caso di riscontro di anomala quantità di liquido amniotico è importante procedere a un attento monitoraggio ecografico della gravidanza presso centro di II livello che permetta di evidenziare il possibile quadro malformativo e di ridurre il tasso di complicanze ostetriche e neonatali. Contestualmente deve essere verificata l'eziologia del difetto che può influenzare gli esiti anche in presenza di forme lievi. In caso di polidramnios si raccomanda di verificare la presenza di diabete mellito materno, infezioni fetali (ad esempio complesso TORCH) anemia feto-materna e *twin-twin transfusion syndrome* (TTTS) in caso di gravidanza gemellare. In assenza di cause acquisite di polidramnios si raccomanda di prendere in considerazione la presenza di cromosomopatie o altre sindromi genetiche. Analisi genetiche mirate possono essere avviate tenendo conto del pregresso percorso di monitoraggio della gravidanza e di quanto emerso dalla valutazione ecografica.

L'oligoamnios può riconoscere una causa materna, fetale o placentare. Nei casi gravi può associarsi a deformazioni fetali secondarie, ipoplasia polmonare o compressione del cordone ombelicale. Si raccomanda di verificare la presenza di PROM, distacchi o alterazioni della placenta, pre-eclampsia e infezioni fetali (ad esempio complesso TORCH o infezione da parvovirus B19). Meno frequente è la presenza di anomalie genetiche specifiche fatta eccezione per i casi di oligoamnios associati a grave iposviluppo fetale. In questi casi una attenta valutazione tra costi e benefici dell'analisi genetica deve essere presa in considerazione prima dell'accesso alla diagnosi prenatale invasiva.

5.3.3 Ritardo di crescita e anomalie dei parametri auxologici

Il ritardo di crescita intrauterino necessita di una corretta datazione del primo trimestre, senza la quale il riscontro di una biometria ridotta all'ecografia di screening del secondo trimestre o del terzo trimestre diventa di difficile valutazione, non potendo distinguere tra difetto di datazione o vera restrizione di crescita molto precoce. Va sottolineato tuttavia che alcuni parametri (ad esempio misura del cervelletto) consentono di differenziare queste due condizioni. Nella valutazione dell'origine della biometria al di sotto dei percentili minimi, assume grande importanza l'esame Doppler dei vasi ombelicali, per individuare una possibile origine placentare del ritardo di crescita. Si sottolinea comunque che la definizione di *small for gestational age* (SGA) e/o *fetal growth restriction* (FGR) si basa sul riscontro di biometria inferiore al 10° centile in presenza di una corretta datazione della gravidanza.

In particolare, si parla di *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR) quando il feto presenta un rallentamento/arresto della crescita (a causa di processi patologici), ovvero una curva di crescita in deflessione. Questa condizione spesso si associa ad alterazioni del liquido amniotico e delle flussimetrie.

Secondo il consenso espresso da un gruppo internazionale di esperti, utilizzando la metodica Delphi e adottato dalla International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG), la definizione di

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



IUGR deve contemplare l'utilizzo del Doppler, in particolare per il monitoraggio dell'arteria uterina e dell'arteria ombelicale e cerebrale del feto [20] (Tabella 2).

Invece, si intende per *Small for Gestational Age* (SGA) il feto con peso inferiore al 10° percentile per epoca gestazionale e genere (senza preciso riferimento alla causa). Il 70% dei feto SGA sono costituzionalmente piccoli (etnia materna, parità, BMI materno, ecc) e presentano una curva di crescita regolare, liquido amniotico e flussimetrie nella norma.

La società mondiale di ecografia (ISUOG) si esprime in modo generico sulla opportunità di eseguire indagini genetiche [21] concludendo che un'anomala biometria fetale deve comportare:

- valutazione dettagliata del feto, con conferma della precisa datazione della gravidanza e la valutazione dei potenziali fattori che possono aver determinato la biometria anormale, compresi i fattori materni e il loro relativo trattamento (ipertensione, diabete, esposizione a infezioni);
- valutazione dettagliata dell'anatomia fetale;
- valutazione dell'eventuale insufficienza utero-placentare, compreso il Doppler delle arterie uterine e ombelicali;
- valutazione oggettiva della morfologia placentare (posizione dell'inserzione del cordone ombelicale, dimensioni e aspetto della placenta);
- valutazione dell'esecuzione del cariotipo fetale.

Diverse linee guida internazionali hanno recentemente affrontato il problema dell'opportunità di eseguire indagini genetiche in queste situazioni, focalizzandosi prevalentemente sui ritardi di crescita gravi (inferiori al 5 centile) e precoci (<32 settimane) (Tabella 3).

In conclusione, l'offerta di cariotipo ed altre indagini genetiche fetali, come la CMA, è particolarmente importante nei casi di ritardi di crescita severi (<5 centile) e molto precoci, quando non siano evidenti altre possibili cause di ritardo di crescita.

Tabella 2. Criteri diagnostici proposti per la FGR secondo il consensus internazionale Delphi proposto dalla ISUOG [20]

<i>Early FGR: GA < 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>	<i>Late FGR: GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>
AC/EFW < 3 rd centile or UA-AEDF Or 1. AC/EFW < 10 th centile combined with 2. UtA-PI > 95 th centile and/or 3. UA-PI > 95 th centile	AC/EFW < 3 rd centile Or at least two out of three of the following 1. AC/EFW < 10 th centile 2. AC/EFW crossing centiles > 2 quartiles on growth centiles* 3. CPR < 5 th centile or UA-PI > 95 th centile
*Growth centiles are non-customized centiles. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PI, pulsatility index; UA, umbilical artery; UtA, uterine artery. Reproduced from Gordijn <i>et al.</i> ¹⁶ .	



Tabella 3. Indicazioni al test invasivo in presenza di IUGR/SGA – Revisione delle Linee-Guida

Segni clinici	Test richiesti	Referenza
IUGR/SGA associato ad anomalie fetali e/o <i>soft markers</i> , senza evidenze di insufficienza placentare	Cariotipo	[22]
IUGR/SGA grave associato ad anomalie strutturali o con insorgenza <23 settimane ed esame Doppler nella norma	Cariotipo	[23]
anomalia biometrica precoce e/o grave; associazione con polidramnios; associazione con una o più anomalie morfologiche; assenza di anomalie Doppler alla flussimetria; assenza di un'altra causa evidente; possibilità che i risultati possano modificare la gestione della gravidanza	Cariotipo	[24]
IUGR grave ad esordio precoce (peso fetale stimato <3° percentile), in presenza di reperti ecografici associati ad eziologia genetica o infettiva, senza segni evidenti di disfunzione placentare e quando i risultati possono influenzare la gestione della gravidanza	Cariotipo, CMA, ricerca agenti infettivi	[25]

5.3.4 Morte fetale endouterina

Tutte le linee guida esistenti sottolineano la necessità di una valutazione del cariotipo e di ulteriori approfondimenti genetici, ma non vi è accordo unanime se tali accertamenti vadano necessariamente eseguiti durante la gravidanza o possano essere posticipati sul feto in sala autoptica [26,27]. In Italia esistono protocolli regionali (ad esempio in Emilia Romagna) che prevedono l'offerta del cariotipo su liquido amniotico o post-parto su prelievo cutaneo o su sangue prelevato mediante puntura intracardiaca [28], mentre nelle recenti Raccomandazioni da parte della Fondazione Ragonese si fa riferimento alla CMA come tecnica diagnostica aggiuntiva [29].

Le linee guida più recenti e complete sono quelle della ACOG che citano: Un cariotipo anormale viene riscontrato nel 6-13% dei nati morti. La percentuale di anomalie cromosomiche aumenta del 20% nei nati morti con anomalie anatomiche o in quelli con restrizione di crescita fetale. Se è presente un'anomalia del cariotipo, le aneuploidie più comuni sono la trisomia 21 (31%), la monosomia X (22%), la trisomia 18 (22%) e la trisomia 13 (8%). Purtroppo l'analisi del cariotipo sottostima il contributo delle anomalie genetiche nei nati morti, perché fino al 50% delle culture cellulari da materiale fetale/cordonale fallisce per inadeguatezza del materiale. Una strategia per aumentare il successo della coltura cellulare è effettuare un prelievo di villi coriali o di liquido amniotico prima dell'espulsione. In un ampio studio olandese, l'utilizzo della tecnica invasiva pre-espulsione ha aumentato il successo della coltura cellulare fino all'85% rispetto all'utilizzo di materiale fetale dopo l'espulsione (28%)[30]. Nelle donne che rifiutano la tecnica di prelievo invasiva, l'analisi genetica può essere effettuata su una porzione di placenta, un frammento di cordone ombelicale o porzione di tessuto fetale (non cute fetale).

5.3.5 Malattie genetiche familiari

La diagnosi prenatale invasiva trova una delle sue indicazioni nel monitoraggio del rischio di insorgenza di patologie cromosomiche, genomiche o geniche in coppie che presentano un rischio anamnestico noto, superiore a quello della popolazione generale e caratterizzato nell'ambito di un percorso preconcezionale o prenatale che preveda la precisa caratterizzazione clinico-genetica della patologia in oggetto. Tale rischio può essere identificato a seguito della nascita di un precedente figlio affetto da patologia genetica, a seguito della diagnosi di malattia genetica trasmissibile in uno dei due membri della coppia, o a seguito di

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



esami genetici eseguiti dalla coppia per familiarità o screening. In alcuni casi la presenza di un rischio genetico familiare viene reso noto dalla gestante o dalla conclusione di un iter diagnostico genetico in epoca tardiva, imponendo la presa in carico della gestante al fine di definire correttamente il rischio per il nascituro.

La scelta del tipo di procedura del tipo di indagine di laboratorio varia in rapporto alla patologia da monitorare.

5.3.6 Malattie mitocondriali

Le malattie mitocondriali sono la causa più frequente di malattia metabolica in età precoce[31]. Sebbene singolarmente rare, nel complesso hanno una frequenza di 1:4300 nati vivi [32]. Sono un gruppo di patologie eterogeneo sia dal punto di vista clinico che genetico. Possono essere di fatto dovute a varianti rare e patogenetiche in geni del DNA nucleare (circa 1200) e quindi ereditate con modalità mendeliane, oppure essere causate da varianti in geni del DNA mitocondriale (37 geni) e quindi essere ereditate per via matrilineare. Le raccomandazioni per la DPN tardiva per le forme dovute a geni nucleari sono le stesse presentate per le altre indicazioni. Per le patologie mitocondriali dovute a mutazioni del DNA mitocondriale, al contrario, è noto che la valutazione dei livelli di eteroplasmia in fase pre-natale e pre-impianto non fornisce una valutazione di certezza ma una stima di probabilità/rischio di avere un feto affetto e che non vi sono valori soglia di eteroplasmia univoci per le diverse patologie mitocondriali. Inoltre, i livelli di eteroplasmia su materiale prelevato da villocentesi o amniocentesi non fornisce una stima accurata dei livelli di eteroplasmia riscontrabili nei diversi organi e tessuti del feto, pertanto la DPN non fornisce dati prognostici certi e non è raccomandabile suggerire scelte terapeutiche sulla base della diagnosi prenatale [33,34]. Rimane valida la necessità di diagnosticare precocemente tali patologie al fine di avviare terapie preventive quali la sostituzione mitocondriale.

5.3.7 Tumori fetali

Lo sviluppo di tumori nel periodo fetale è un evento raro nelle gravidanze che giungono a termine, con un'incidenza stimata di 1:12.000 – 1:27.000 nati vivi, rappresentando il 2% dei tumori pediatrici [35]. Negli aborti e nei nati morti l'incidenza è invece circa 50 volte superiore (1:232, 0,4%) e sale all'1,2% nei feti con malformazioni [36]. Nel 75% dei casi si tratta di teratomi ed emangiomi che, pur di natura benigna, possono causare la morte del feto per insufficienza cardiaca ad alta gittata, emorragie e ostruzioni di organi vitali [37]. Per quanto riguarda i tumori maligni, vengono solitamente diagnosticati nel III trimestre anche se il caso più precoce è stato rilevato in un aborto alla 17ma settimana [37]. I tumori maligni fetali sono spesso causati da traslocazioni cromosomiche o mutazioni somatiche attivanti protooncogeni e questo giustifica l'insorgenza sporadica e la rapidità di crescita. In Tabella 4 sono riportati i principali tumori congeniti, suddivisi per sede, in ordine di frequenza.



Tabella 4. Tumori congeniti suddivisi per sede con relative frequenze

SEDE	TUMORI FETALI
encefalo (5-12%)	teratomi (maturi o immaturi 30-50%), gliomi (basso o alto grado inclusi astrocitomi: 18-47%), papilloma e carcinoma dei plessi coroidei (5-20%), tumore neuroepiteliale primitivo (PNET), medulloblastoma, ependimoma (2-3%), tumore rabdoide/teratoide atipico, emangioma, amartoma, schwannoma [38-40]
capo/ faccia-collo	emangioma/linfangioma (42%), teratoma (30%), tumori gengivali (10%), craniofaringioma, carcinoma endodermico sinusale, tumori della bocca e dei tessuti molli [41,42]
cuore	rabdomioma, fibroma, mixoma, emangioma, teratoma del pericardio [35]
polmone	malformazione congenita della via area polmonare, sequestro bronco-polmonare, estremamente rari il blastoma polmonare, blastoma pleuro-polmonare e l'adenocarcinoma fetale [43,44]
fegato (5%)	emangioma (60%), teratoma/amartoma mesenchimale (23%), epatoblastoma (17%), tumore rabdoide/teratoide atipico [45,46]
rene (2,5-7%)	nefroma congenito mesoblastico (54-66%), tumore di Wilms (20%), tumore rabdoide/teratoide atipico [46-48]
surrene (2-3%)	neuroblastoma [39]
pelvi	teratomi di cui il sacro-coccigeo è il tumore fetale più frequente in assoluto [35]

Nonostante l'ampia letteratura sull'argomento, non è stata ancora condotta alcuna ricerca sistematica di varianti patogenetiche germinali nei campioni di tumori congeniti: uno studio di piccole dimensioni condotto su 45 casi con diagnosi entro i 28 giorni di vita non ha dato risultati significativi [41].

Solo per alcune predisposizioni ereditarie allo sviluppo di tumori sono state indagate o riportate manifestazioni fetali, tra le quali la sclerosi tuberosa (ST), la sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS) e i fenotipi associati alle mutazioni di *WT1*. Inoltre, diversi tumori ereditari o sindromi con rischio oncologico predispongono allo sviluppo di tumori cosiddetti embrionali la cui diagnosi avviene generalmente nella prima infanzia. Per molte di queste condizioni, tuttavia, il riscontro di tumori in epoca prenatale non trova riscontro in letteratura o è estremamente raro [49-56]. Per una revisione esaustiva di tutte queste condizioni si rimanda all'Appendice.

In generale, allo stato attuale delle conoscenze il riscontro di un tumore fetale non rappresenta di per sé un indicatore della presenza di un difetto genetico predisponente; in particolare, per i tumori meno rari e isolati (teratomi, emangiomi, nefroma congenito mesoblastico) non sono note condizioni genetiche predisponenti.

1. in caso di tumore fetale è comunque appropriata un'accurata anamnesi personale e familiare dei genitori biologici e una rivalutazione morfologica fetale finalizzata a rilevare eventuali anomalie di sviluppo anche a comparsa più tardiva rispetto all'ecografia di screening del secondo trimestre o al momento della diagnosi;

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



2. in caso di riscontro di lesioni suggestive di rabdomiomi cardiaci multipli è appropriato un percorso diagnostico per la sclerosi tuberosa con anamnesi ed esame obiettivo dei genitori biologici, ricerca di altri segni fetali mediante RM e test genetico prenatale (in trio):
 - il test genetico per la ricerca di mutazioni dei geni *TSC1-TSC2* deve essere eseguito con procedure analitiche in grado di rilevare anche delezioni/duplicazioni di esoni singoli o multipli; in assenza di segni o sintomi della malattia in un genitore, il test genetico deve essere eseguito con procedure analitiche in grado di rilevare anche eventuali mutazioni a mosaico (l'approccio CES-WES senza CNVs può rivelarsi complessivamente inadeguato);
 - in presenza di lesioni cistiche renali, il test genetico deve includere la ricerca di delezioni coinvolgenti i due geni contigui *TSC2* e *PKD1*;
3. in caso di riscontro di lesioni suggestive per tumore rabdoide/teratoma atipico in epoca perinatale (spesso multiple con interessamento sia cerebrale che renale) è appropriata l'analisi dei geni *SMARCB1-SMARCA4* stante la probabilità di mutazione del 66-80%: anche in questo caso il test deve includere anche l'analisi per CNVs;
4. in caso di riscontro di lesione renale suggestiva per tumore di Wilms, l'analisi prenatale del gene *WT1* sembra appropriata in caso di coesistenti segni e sintomi di nefropatia e/o CAKUT;
5. in caso di riscontro di malformazione congenita della via aerea polmonare, il riscontro di cellule mesenchimali maligne nei setti che correlano con il rischio di evoluzione in blastoma pleuro-polmonare (PPB) di tipo 2 o 3 è rilevabile solo all'esame istologico post-natale. Data la rarità del PPB, non vi sono al momento raccomandazioni in merito all'opportunità del test per la ricerca di varianti patogenetiche del gene *DICER1* in assenza di familiarità positiva per le manifestazioni correlate alla sindrome multi-tumorale, anche se il 20% dei casi è dovuto a varianti patogenetiche *de novo*. Quando, invece, è noto che il feto sia eterozigote per una variante patogenetica del gene *DICER1* già identificata in un genitore, è appropriato il monitoraggio ecografico nel III trimestre di gravidanza per la possibile presenza di cisti polmonari con potenziale evolutivo;
6. sono note numerose predisposizioni ereditarie allo sviluppo di tumori cosiddetti "embrionali" (es. sindrome di Li-Fraumeni, sindrome di Gorlin, sindrome di Beckwith-Wiedemann, Poliposi Adenomatosa Familiare, Retinoblastoma familiare, Neuroblastoma familiare) ma lo sviluppo di tumori congeniti sembra al momento un'evenienza rara che non giustifica un percorso diagnostico in epoca prenatale in presenza di lesioni isolate, fatta salva l'opportunità di conservare campioni adeguati per successivi approfondimenti.

5.4 Ruolo del genetista e sua interazione con l'ecografista per l'inquadramento dei quadri evolutivi e la diagnosi differenziale

Lo sviluppo ed il crescente utilizzo di metodologie diagnostiche come il sequenziamento esomico (WES) rappresenta un'opportunità e, per certi versi, una sfida per il genetista clinico. Infatti, al rilievo dello studio ecografico del III trimestre per la diagnosi/evoluzione di alcune anomalie strutturali, del ritardo di crescita e di altri segni come il polidramnios, non corrisponde ancora oggi un adeguato sviluppo di percorsi di diagnostica genetica e vi è oggettiva difficoltà alla formulazione di un counselling mirato. Ad esempio, in presenza di ritardo di crescita non vi è ancora oggi alcuna evidenza definitiva circa i migliori criteri di selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare dei test genetici [57].

In tal senso, un recente studio retrospettivo sul WES post-natale in presenza di disturbi neurocognitivi ha evidenziato la presenza di anomalie ecografiche in circa la metà dei casi: in quasi un terzo di questi (29.3%)

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



le anomalie erano presenti nel III trimestre [58]. Ma il dato più interessante probabilmente riguarda quello sui feti con incremento della NT: nello studio più ampio il potenziale diagnostico aggiuntivo del WES è molto limitato (1,1%) se l'incremento resta isolato, mentre sale ad oltre il 30% nei casi con anomalie associate [59].

Questi dati iniziali inducono a riflessioni. Se consideriamo il valore diagnostico aggiuntivo del WES e, allo stesso tempo, la necessità del dato fenotipico ai fini di una corretta valutazione del dato genomico, anche per le problematiche di interpretazione del dato (varianti di significato incerto, riscontri casuali non associati alla indicazione), pare evidente come lo studio del III trimestre possa essere spesso dirimente circa il migliore utilizzo del WES in epoca prenatale.

Pertanto, va rafforzato nel III trimestre l'approccio dinamico e sequenziale tra genetista, laboratorio di genetica ed esperto in medicina fetale, finalizzato a definire l'ottimale percorso diagnostico e predisporre tutte le misure atte a renderne possibile il rispetto. È ipotizzabile che solo attraverso questa interazione dinamica si riuscirà in maniera prospettica a correlare sempre meglio il fenotipo prenatale a possibili sindromi genetiche ed a colmare le lacune sui dati di presentazione di molte sindromi genetiche in epoca prenatale.

5.5 Tecniche di prelievo

Le metodiche di prelievo più utilizzate per la diagnosi prenatale genetica sono l'amniocentesi (prelievo di liquido amniotico; AFS) e la villocentesi (prelievo dei villi coriali; CVS) che, pur essendo gravati da un rischio di perdita fetale molto basso, sono comunque delle procedure invasive, quindi, solitamente vengono offerte solo alle donne con un rischio aumentato di avere un figlio affetto da una patologia identificabile con l'esame. Una terza tecnica, la funicolocentesi o cordocentesi (PUBS), che consiste nel prelievo di sangue fetale dal cordone ombelicale, si pratica per via transaddominale sotto guida ecografica a partire dalla 18a settimana. Si può effettuare anche in un'epoca gestazionale ancora più avanzata nel caso in cui l'eventuale presenza di un'anomalia cromosomica possa modificare sostanzialmente la condotta ostetrica. Si utilizza principalmente quando l'approccio alla diagnosi prenatale avviene in un'epoca gestazionale avanzata, ma ancora utile per un eventuale intervento sulla gravidanza. Le principali indicazioni sono rappresentate dal fallimento della coltura di amniociti, dal riscontro di un mosaicismo cromosomico nel cariotipo su colture di amniociti o nel sospetto di una anomalia cromosomica difficilmente evidenziabile su coltura di amniociti, dal riscontro ecografico di malformazioni fetali in epoca gestazionale avanzata.

5.5.1 Rischi legati alla metodica utilizzata

Le linee guida di ISUOG [60] sono ben note ai ginecologi e restano tuttora valide. Per quanto riguarda i rischi materni e fetali invece facciamo riferimento a due lavori più recenti che analizzano in modo molto corretto la popolazione.

Nel primo lavoro [61] sono state analizzate 45.120 gravidanze singole gestite presso il medesimo ospedale: 1.546 avevano avuto una diagnosi invasiva, escludendo le gravidanze esitate in aborto per malformazioni, sono state analizzate 861 CVS e 375 AFS. La percentuale di aborto nelle donne con CVS è stata dell'1,5%, non significativamente diversa dall'1,2% delle donne che avevano effettuato test combinato e non diagnosi invasiva. Nelle gravidanze che avevano effettuato AFS l'aborto si è verificato nello 0,8% dei casi, non significativamente diverso dall'1,2% delle donne che non avevano effettuato diagnosi invasiva. Le

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



conclusioni degli autori sono che il rischio correlato alle procedure invasive è inferiore rispetto a quello indicato fino ad oggi. Gli autori stessi sottolineano che il rischio legato a tali procedure sia determinato dall'esperienza dell'operatore e che pertanto dovrebbero essere effettuate da operatori qualificati ed esperti in centri adeguati. Un secondo lavoro ancora più recente effettua una meta-analisi di 12 studi relativi ad amniocentesi e di 7 studi relativi a villocentesi [62]. L'aborto si è verificato nello 0,91% delle gravidanze sottoposte ad amniocentesi (nel gruppo di controllo l'aborto si è verificato nello 0,58%). Nel gruppo sottoposto a villocentesi la perdita fetale è stata dell'1,39% (nel gruppo di controllo la perdita fetale è stata dell'1,23%). Inoltre, confrontando i gruppi con profilo di rischio cromosomico simile, il rischio relativo alla procedura è stato stimato dello 0,12% per le amniocentesi e del 0,1 % per i villi. Complicazioni materne severe sono aneddotiche e non vi è letteratura specifica.

Per quanto concerne il rischio di complicanze legate all'esecuzione di DPN in epoca gestazione avanzata, rilevante è il recente studio di Li e colleghi [63], nel quale sono state reclutate 1.287 donne sottoposte ad amniocentesi tra le 24+0 e le 39+4 settimane in un arco temporale di sei anni. Indicazioni, complicazioni, risultati dei test genetici ed esiti della gravidanza sono stati riportati per ogni gravidanza e confrontati con quelli del gruppo di controllo (donne che si sono sottoposte all'amniocentesi tra le 16+0 e le 23+6 settimane). Nel gruppo dell'amniocentesi tardiva, l'indicazione di gran lunga più comune era rappresentata dalle anomalie ecografiche rilevate in epoca gestazionale avanzata (85,5%), seguita dal riscontro di un aumento del rischio allo screening prenatale del primo o del secondo trimestre (8,7%). L'incidenza complessiva di parto pretermine e di morte intrauterina dopo l'amniocentesi è stata rispettivamente del 2,5 e dell'1,3%. Complessivamente, l'incidenza di complicazioni è stata del 3,9% nel gruppo delle donne con amniocentesi tardiva, contro il 4% nel gruppo di controllo.

6. Analisi genetiche prenatali e appropriatezza diagnostica e prescrittiva

6.1 Tecniche di analisi - Potenzialità e limiti

La diagnosi prenatale genetica nelle gravidanze complicate da anomalie eco-evidenziate è stata fino ad un'epoca piuttosto recente limitata all'analisi delle anomalie cromosomiche. Oggi, oltre all'esame citogenetico standard sono disponibili numerose altre opzioni di test prenatali (QF-PCR, FISH, microarray genomici, sequenziamento dell'esoma o del genoma) ed occorre valutare attentamente caso per caso quale sia l'approccio ottimale, in base alle potenzialità e limiti di ciascuno di essi (Tabella 5) e alla resa diagnostica in base alle indicazioni (vedi anche Appendice A2).



Tabella 5. Limiti e potenzialità delle tecniche di analisi genetica

METODICA E REFERENZE	COLTURA CELLULARE	ANEUPLOIDIE	CNV	ANOMALIE CROMOSOMICHE STRUTTURALI BILANCIATE	MOSACISMI	TRIPLOIDIE /POLIPLOIDIE	UPD	VARIANTI GENICHE	RISOLUZIONE	GIORNI DI REFERTAZIONE
CARIOTIPO [64,65]	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	No	10-15 Mb	7-21
QF-PCR [64,66]	No	Si ¹	No	No	Si ²	Si	No	No	NC	4
Array-CGH [64,67]	No	Si	Si	No	Si ²	No	No	No	almeno 200 Kb	10
SNP-array [64,68,69]	No	Si	Si	No	Si ²	Si	Si ⁴	No	almeno 200 Kb	10
WES [70]	No	Si ³	Si ³	No	Si ^{2,3}	No	Si ⁴	Si	(per analisi di CNV) un esone ^{3,5}	7-14

1) Limitatamente ai cromosomi indagati; 2) Con limiti variabili a seconda della metodica; 3) Nel caso vengano utilizzati algoritmi di analisi di CNV; 4) Isodisomie ed eterodisomie nelle analisi del trio; 5) Teorica: Dipende dall'algoritmo di analisi. NC: Non calcolabile

6.1.1 Analisi del cariotipo

L'incidenza delle patologie cromosomiche alla nascita è stata valutata in vari studi, dai quali emerge che circa lo 0,65%, ovvero 1 su 153 nati vivi, presenti un'anomalia cromosomica maggiore. La trisomia 21 (sindrome di Down) (DS) è l'anomalia cromosomica più frequente, con un'incidenza di 1 su 729 nati vivi (1,4 su 1.000). Le aneuploidie dei cromosomi sessuali (compresi i casi di mosaico) sono presenti in 1 su 375 maschi (2,7 su 1.000) e 1 su 635 femmine (1,6 su 1.000). I riarrangiamenti strutturali bilanciati, di cui quasi la metà sono traslocazioni robertsoniane, hanno una frequenza di circa 1 su 491 nati vivi. L'incidenza delle cromosomopatie è più alta se si considerano i dati ottenuti dalla diagnosi prenatale. Queste differenze sono in gran parte attribuibili alla perdita spontanea di feti con anomalie cromosomiche in epoche comunque successive all'esecuzione della diagnosi prenatale. L'incidenza e lo spettro delle anomalie cromosomiche identificate in epoca prenatale variano in base all'epoca gestazionale e all'indicazione. La probabilità che si riscontri una cromosomopatia è più alta nei feti con un'anomalia morfo-strutturale evidenziata ecograficamente rispetto a quanto si osserva in feti ecograficamente normali. Nei casi in cui l'anomalia morfo-strutturale venga diagnosticata precocemente, in coincidenza con l'epoca in cui si effettua prelievo di villi coriali (CVS), la possibilità di identificare un'anomalia cromosomica può essere quasi tre volte superiore (fino al 49% dei casi) rispetto a quella che si ha eseguendo l'indagine su liquido amniotico per anomalie ecografiche che insorgano in epoca successiva (circa il 17% dei casi). Per tutte le altre indicazioni alla DPN, le anomalie cromosomiche si evidenziano in circa il 6% dei casi di analisi eseguite su CVS e in circa il 3% dei casi di analisi su LA [65].

6.1.2 QF-PCR

La QF-PCR è una tecnica che consente di identificare rapidamente le più comuni aneuploidie cromosomiche nel DNA estratto da qualsiasi tessuto (villi coriali, liquido amniotico, sangue, cute).

L'analisi consiste nell'amplificazione e successiva rilevazione di sequenze cromosoma-specifiche con primer marcati con fluorocromi e successiva elettroforesi capillare. Il numero degli alleli identificati per le diverse sequenze, quantificati calcolando il rapporto delle aree/altezze dei picchi ottenuti all'elettroferogramma, permette di desumere il numero dei cromosomi presenti nei campioni analizzati.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



La QF-PCR fornisce informazioni limitate ai soli loci e cromosomi indagati, pertanto non sostituisce l'analisi del cariotipo. È possibile utilizzare la QF-PCR in sostituzione della FISH interfascica. La tecnica può inoltre essere impiegata nella diagnosi prenatale su villi coriali in sostituzione del metodo diretto.

Il principale vantaggio della tecnica QF-PCR è la sua velocità. Rispetto ad altre metodologie diagnostiche più approfondite, la QF-PCR può fornire risultati entro un lasso di tempo più breve, solitamente 24-72 ore [66].

6.1.3 Analisi genomica mediante microarray genomici (CMA)

L'analisi genomica mediante microarray genomici (la cosiddetta CMA), è un'analisi di tipo quantitativo che viene utilizzata per evidenziare lo sbilanciamento del numero di copie di sequenze genomiche (*Copy Number Variants* o CNV) con una risoluzione fino a cento volte superiore alle tecniche di citogenetica standard. Si tratta di un test utilizzato ampiamente nello studio dell'eziologia di patologie genomiche in diagnosi postnatale e prenatale, così come proposto dalle linee guida Italiane ed Europee [4,64,71].

La CMA definisce con precisione i confini (*breakpoints*) delle regioni coinvolte e di conseguenza il contenuto genico. Ciò è particolarmente importante per la consulenza genetica, poiché la prognosi e l'esito clinico dipendono dall'origine cromosomica del materiale in eccesso o in difetto e dalle sequenze codificanti e regolatrici clinicamente significative contenute nella regione in questione [69].

L'elevata risoluzione della tecnica può complicare l'interpretazione dei risultati poiché le attuali conoscenze scientifiche non sempre consentono di stabilire la patogenicità e/o l'esistenza di un nesso di causalità tra la CNV individuata e l'indicazione all'analisi (varianti di significato incerto - *Variants of Uncertain Significance*, VoUS). Inoltre, alcune CNV si associano a patologie ad espressività variabile e penetranza incompleta oppure rappresentano fattori di suscettibilità per malattie multifattoriali ad esordio tardivo (es. tumori, malattie neurodegenerative, etc.), non correlate con l'indicazione all'analisi. L'identificazione di queste classi di CNVs può avere importanti ricadute psicologiche sulla gravidanza in corso, ma anche sull'intera famiglia, qualora si tratti di CNV ereditate da un genitore.

In diagnosi prenatale, in presenza di indicazioni specifiche, la resa diagnostica superiore rispetto al cariotipo è stata largamente dimostrata ed è mediamente stimata intorno al 6% per difetti strutturali isolati, mentre raggiunge il 10% circa nei casi di anomalie fetali multiple. Nel dettaglio, considerando i difetti isolati la resa diagnostica maggiore si ottiene nei casi di anomalie a carico del sistema muscolo-scheletrico (9%), cardiaco (7%), gastrointestinale (7%) e del sistema nervoso centrale (6%). Queste percentuali salgono se al difetto strutturale isolato si associano difetti di crescita (14%) o alterazioni del liquido amniotico (9%). Considerando invece i quadri ecografici più complessi, la resa massima si ottiene nei casi comprendenti cuore sinistro ipoplasico (27%) e tetralogia di Fallot (20%), difetti della fossa cranica posteriore (25% circa) e igroma cistico (17%) [72-74]. Anche i difetti di crescita isolati mostrano una resa non trascurabile (circa del 3%), sebbene la CMA potrebbe precludere l'identificazione di mosaicismi di basso grado, triploidia e disomia uniparentale (UPD), che sono cause riconosciute di difetto di crescita, eccetto nei casi in cui si utilizzi una piattaforma che includa SNP [69,75]. Contrariamente, i difetti setto-ventricolari, la gastroschisi, l'agenesia renale e i casi di ostruzione delle basse vie urinarie non mostrano una resa significativa dell'applicazione dell'analisi mediante microarray [5].

6.1.4 Analisi genomica mediante *Whole Exome Sequencing* (WES)

I sequenziamenti massivi paralleli hanno l'obiettivo di identificare variazioni di sequenza a singolo nucleotide contemporaneamente su un numero esteso di geni. L'approccio maggiormente utilizzato è

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



l'analisi dell'esoma (WES), esteso a tutti i geni o con un filtro "in silico" dei geni candidati. Sono ancora poco numerosi i lavori scientifici relativi all'uso del WES nella diagnosi prenatale, che peraltro si sono focalizzati solo su alcuni aspetti, soprattutto la resa diagnostica, in assenza di dati di follow-up o di analisi di costo-efficacia. Tutti gli studi recenti hanno riguardato casistiche selezionate, in particolare le gravidanze con difetti eco-evidenziati, con cariotipo e CMA normali.

La resa diagnostica è calcolata tra il 6,2 e l'80% [76] e varia in base alle indicazioni (Tabella 6). Le rese diagnostiche più elevate sono state ottenute per le indagini effettuate su trio [77], permettendo l'identificazione di varianti *de novo* o in eterozigosi composta, e sui feti con anomalie multiple o con quadri ecografici riconducibili a specifici gruppi di malattie.

Tabella 6. Resa diagnostica dell'analisi esomica fetale (da Van Den Veyver et al., 2022; Ref. 77)

VAN DEN VEYVER ET AL. PRENATAL DIAGNOSIS WILEY | 799

TABLE 2 Diagnostic yield of fetal sequencing in fetuses with a normal karyotype/microarray

Category	No.	Added diagnostic yield	Reference
Multisystem, selection not defined	698	31%	Mellis 2022 ³
	694	33%	Pauta 2022 ²⁰
Selected for likely monogenic etiology	140	40%	Pauta 2021 ²¹
	1293	42%	Mellis 2022 ³
Any abnormality (ies), no selection	2771	15%	Mellis 2022 ³
Isolated skeletal	424	53%	Mellis 2022 ³
Neuromuscular/Fetal akinesia deformation sequence (FADS)	33	37%	Mellis 2022 ³
Isolated hydrops/edema	137	22%	Mellis 2022 ³
Isolated cardiac abnormalities	773	11%	Mellis 2022 ³
Isolated increased NT (at presentation and throughout pregnancy)	290	2%	Mellis 2022 ³
Increased NT plus other anomaly at presentation or later	91	26%	Mellis 2022b ²²
Isolated CNS (single and complex)	417	17%	Mellis 2022 ³
Isolated congenital anomalies of kidneys and urinary tract (CAKUT)	278	9%	Mellis 2022 ³
Isolated echogenic kidneys	11	72%	Deng 2022 ²³
Isolated agenesis of the corpus callosum	45	29%	Lei 2022 ²⁴ ; Baptiste 2022 ²⁵

Note: Data are largely taken from the systematic review by Mellis (2022), which covered publications from 1st January 2010 until 31st October 2021, as other reviews do not break down the categories by system. Additional data is provided from publications identified more recently.

Una diagnosi con WES, aumentando la resa diagnostica, può ridurre i costi per il SSN diminuendo il numero di test eseguiti dopo la nascita, evitando così la cosiddetta "odissea diagnostica" e riducendo potenzialmente la durata della degenza ospedaliera [78,79]. Il suo utilizzo nella diagnosi prenatale è reso però più complesso dalla limitata definizione del fenotipo del feto, che peraltro evolve nel tempo, e dalle incomplete conoscenze sui geni critici durante lo sviluppo [80,81].

Ai fini di una corretta interpretazione del dato di sequenziamento e per favorire la classificazione delle varianti identificate, è fondamentale che l'analisi sia effettuata in trio (feto + genitori) e che si possa disporre di dati clinici il più possibile completi (ecografie, anamnesi familiare, eventuali riscontri autoptici in

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



caso di interruzione della gravidanza). Sul referto, vanno inoltre riportate unicamente le varianti classificate come patogenetiche o probabilmente patogenetiche, segnalando le VoUS solo se associate ad un quadro clinico correlabile al fenotipo del feto in analisi, affinché emergano unicamente risultati chiari, finalizzati a spiegare patologie fetali e la loro gestione clinica. Inoltre, il test genetico prenatale mediante analisi dell'esoma in trio può portare all'identificazione, sul campione di DNA fetale e sui campioni di DNA dei genitori, di eventuali risultati inattesi classificabili come "secondari" e/o "incidental". In tal senso è importante che durante la consulenza genetica pre-test la coppia venga informata di questa eventualità e che il consenso informato sia redatto opportunamente in modo da contemplare le suddette possibilità. Al momento della redazione del referto è necessario verificare che la coppia abbia fornito il consenso a ricevere questi risultati.

La complessità dell'analisi dei dati del WES richiede generalmente dei tempi di refertazione relativamente lunghi, mentre la diagnosi prenatale dovrebbe essere refertata entro 1-2 settimane. Ciò può essere reso possibile solo attraverso un'organizzazione ottimale e ad una adeguata struttura di supporto.

Studi come quelli di Lord et al. [82] pur confermando la potenzialità del WES in termini di incremento della resa diagnostica, hanno sottolineato le criticità organizzative ed etiche dell'utilizzo di questa analisi in ambito prenatale, l'importanza di ricorrere al WES solo in casi selezionati, la necessità di disporre di competenze per l'interpretazione dei risultati e le difficoltà della consulenza genetica pre- e post-test.

L'International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD) ha stilato nel 2018 ed aggiornato nel 2022 [77] alcune raccomandazioni rivolte ai laboratori che offrono le analisi genomiche prenatali:

- Il sequenziamento genomico in diagnosi prenatale andrebbe eseguito in trio (feto + genitori). Il campione di DNA fetale ed i campioni di DNA dei genitori dovrebbero essere sequenziati ed analizzati insieme al fine di interpretare al meglio le varianti identificate (valutazione del possibile ruolo patogenetico anche in considerazione dell'insorgenza *de novo* o della segregazione familiare) e per l'ottimizzazione dei tempi di refertazione. Qualora si esegua il sequenziamento del solo campione fetale, la conferma dei risultati dovrebbe includere la determinazione dell'ereditarietà attraverso test mirati sui campioni di DNA dei genitori biologici;
- I pannelli multigenici, il WES e il WGS possono essere utilizzati nelle gravidanze con feti affetti da malformazioni, negativi alla CMA o in cui si sospetti una patologia associata a SNV o nei casi di ricorrenza familiare di anomalie fetali in assenza di diagnosi genetica;
- Le analisi dovrebbero essere eseguite solo presso laboratori accreditati, che rispondono a definiti standard di qualità, con esperienza nell'esecuzione e nella gestione delle analisi -omiche, e solo all'interno di un percorso che preveda la consulenza pre-test e la consulenza multidisciplinare post-test;
- È sconsigliata l'introduzione delle tecniche -omiche nella routine della diagnosi prenatale, soprattutto quando non sono note le anomalie congenite del feto. Fanno eccezione casi particolari che richiedano di ridurre i tempi necessari per raggiungere una diagnosi.

6.2 La diagnosi prenatale genetica tardiva

La diagnosi prenatale genetica viene effettuata piuttosto raramente in epoca gestazionale avanzata (seconda metà del secondo trimestre e terzo trimestre) e la letteratura scientifica non è molto ricca di informazioni su questo argomento.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



Inizialmente era stato proposto di riservare l'amniocentesi tardiva alle donne con diagnosi ecografica di malformazioni fetali nel II-III trimestre di gravidanza e a un piccolo gruppo di gravidanze nelle quali, essendo presente un rischio elevato di complicazioni legate al prelievo di liquido amniotico, può essere conveniente posporre il momento della procedura [83,84]. Alcuni autori hanno sostenuto invece che, poiché l'amniocentesi del terzo trimestre potrebbe offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza fetale, i centri con le competenze per fornire l'amniocentesi tardiva dovrebbero offrirla a tutte le donne che ne fanno richiesta [85].

O'Donoghue e collaboratori hanno valutato la diagnosi prenatale tardiva (dopo le 28 settimane) in 165 gravidanze, prendendo in considerazione indicazioni, complicazioni, risultati del cariotipo e tassi di fallimento. Gli Autori concludono che per le diagnosi tardive e per le indicazioni a basso rischio, l'amniocentesi del terzo trimestre è un'opzione accettabile, soprattutto quando si utilizza la QF-PCR insieme all'esame del cariotipo. Infatti, il tasso di insuccesso dell'esame citogenetico è stato abbastanza elevato (16/165, pari al 9,7%), ma in 15 dei 16 casi di fallimento della coltura cellulare la QF-PCR ha dato un risultato normale e la gravidanza ha avuto un esito positivo [86].

Daum et al. (2019) sostengono infine che l'amniocentesi tardiva sia una procedura ragionevole quando si riscontrano anomalie ecografiche in epoca gestazionale avanzata, che è possibile ottenere dei risultati in un tempo medio inferiore alle due settimane, e che l'utilizzo del CMA raddoppia il *detection rate* rispetto al cariotipo standard (6% vs 3%), mentre nelle gravidanze senza anomalie fetali il rischio di trovare una CNV patogenetica è simile a quello di trovare una VoUS (circa l'1%). Nei casi con anomalie ecografiche e microarray normale va presa in considerazione l'opzione del WES, che aumenta ulteriormente (circa dell'11%) il tasso di diagnosi [87].

6.3 Possibilità di re-analisi del campione di DNA conservato dopo indagini del I-II trimestre in seguito alla identificazione di anomalie fetali in epoca gestazione avanzata

A seguito di procedura invasiva è importante poter prevedere la conservazione di materiale fetale, quando sussistano le condizioni cliniche atte a prelevare una quantità di materiale idonea allo scopo. Questa eventualità deve essere esplicitata nel consenso informato alla diagnosi prenatale. Tale materiale potrà essere utilizzato per eseguire ulteriori indagini genetiche nel corso della gravidanza, nel caso in cui l'evoluzione clinica delle caratteristiche fetali ne dia indicazione, al fine di non sottoporre la donna a una ulteriore procedura invasiva [4].

7. Aspetti psicologici

7.1 Diagnosi di feto affetto: reazioni emotive fisiologiche e reazioni psicologiche complesse e/o patologiche

Quando si riceve una diagnosi di feto affetto, la più comune reazione è quella di un profondo shock, associato alla perdita della gravidanza normale che era stata immaginata e vissuta sino a quel momento. Diverse evidenze scientifiche hanno mostrato che allo shock iniziale seguono poi diverse risposte emotive, quali rabbia, disperazione, sentimenti di inadeguatezza, ma anche disturbi del comportamento alimentare

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



e disturbi del sonno. Tali reazioni sono compatibili con le tipiche reazioni acute di lutto. Le risposte psicologiche che possono derivare da una diagnosi di feto con anomalie sono molto eterogenee e variano sulla base di diversi fattori. Lo stile di *coping* individuale, ovvero la modalità con la quale in genere si reagisce ad eventi stressanti o problematici o la presenza di un supporto sociale, possono modulare la risposta all'evento. Inoltre, è stato visto come le reazioni alla diagnosi di feto affetto possano variare molto in relazione alla tipologia di anomalia che è stata diagnosticata, la possibile prognosi e le possibilità di trattamento e/o risoluzione, che i genitori hanno a disposizione [88]. Ad influenzare in maniera decisiva la risposta psicologica ad una diagnosi con esito positivo, è sicuramente anche l'età gestazionale al momento della diagnosi. Più tardiva è la diagnosi e maggiore sarà l'onda d'urto emotiva che ci aspettiamo di osservare. Questo perché è ormai ampiamente documentato che il legame di attaccamento al feto si intensifica con l'aumentare delle settimane di gestazione, e cresce quando la donna ha la possibilità di percepire chiaramente i movimenti fetali, di vedere il proprio bambino per mezzo delle ecografie e ancor di più quando sono stati completati tutti gli accertamenti diagnostici ed ha avuto ampie rassicurazioni sullo stato di salute del bambino [89-92]. È dunque chiaro come una diagnosi tardiva possa avere un impatto distruttivo sul processo di attaccamento fetale con un impatto psicologico molto più significativo e meritevole di attenzione da parte dello psicoterapeuta, che è auspicabile faccia parte strutturalmente dell'equipe multidisciplinare.

In ogni caso, la perdita simbolica della gravidanza normale è sempre accompagnata da una risposta di dolore. È per questa ragione che in presenza di un qualsiasi quesito o dubbio diagnostico, o in presenza di una chiara diagnosi di feto affetto, i genitori devono poter beneficiare della presenza di uno psicoterapeuta esperto nell'ambito della psicologia perinatale. Compito dello psicoterapeuta, in questo contesto sarà quello di analizzare la specificità del caso e valutare se si tratta di una risposta fisiologica di dolore o se si tratta di una reazione psicologica complessa o patologica. È compito dello psicoterapeuta, infatti, in maniera preventiva, andare ad individuare se esistono fattori individuali, sociali o peculiarità gestazionali, che, come elementi predittivi, possono determinare effetti psicologici avversi. È opportuno, inoltre, che lo psicoterapeuta possa fornire interventi psicologici *ad hoc* per ridurre quelli che possono essere gli effetti avversi in individui vulnerabili [93,94].

Diversamente da una manifestazione di dolore fisiologico ed acuto, in alcuni casi è possibile osservare, in seguito ad una diagnosi di feto affetto, una moltitudine di sintomi compatibili con un quadro di "disturbo post traumatico da stress (PTSD)" così come definito dall'American Psychiatric Association (APA) [95]. Data la grande rilevanza clinica di un disturbo posttraumatico da stress, è necessario fare attenzione ai casi che sono a rischio di sviluppare una tale reazione. Compito dello psicoterapeuta sarà quello di fare diagnosi di PTSD e di proporre interventi specifici per questo specifico disturbo, che si fondano sulla condivisione ed elaborazione dell'esperienza traumatica.

È stato ipotizzato in tale contesto che le donne che scelgono di continuare la gravidanza dopo diagnosi di una malformazione letale, abbiano un migliore *outcome* psicologico, in quanto non hanno senso di colpa relativo alla decisione di terminare, ed hanno sicuramente più tempo per prepararsi alla morte del bambino.

Nel caso invece di una diagnosi di feto con anomalie trattabili, sembra che le donne proseguano la gravidanza, ma abbiano poche informazioni sull'*outcome* di un eventuale trattamento, e si osservi dunque



un incremento dei livelli di ansia in entrambi i partner, che aumenta anche a causa dell'attesa degli esami confirmatori e nell'attesa di ricevere maggiori informazioni sul problema e sua gestione.

Nella scelta di terminare la gravidanza in seguito a diagnosi di anomalia fetale, alcuni fattori sono stati visti essere predittivi della decisione.

Ad esempio, sembrerebbe che più precoce sia la diagnosi e più probabile sarà l'interruzione. Allo stesso modo la severità delle anomalie correla con la probabilità di interruzione, questa sarà maggiore in caso di diagnosi di patologie con una grave compromissione cognitiva.

Si aprono in ogni caso scenari psicologici molto complessi, che investono l'intero nucleo familiare. Inizia in genere per la coppia la struggente attesa, di poter conoscere e poter comprendere la tipologia di anomalia. Non sempre questo avviene in maniera tempestiva, e a volte si sa davvero poco sulla patologia, su quelle che possono essere la prognosi e le possibilità di trattamento.

In entrambi i casi, gli interventi psicologici sono focalizzati sempre sull'elaborazione del trauma e sul recupero delle risorse che sono necessarie per ristrutturare stili di vita individuali e familiari che possano essere funzionali a garantire un certo equilibrio ai fini di migliorare la qualità della vita. Importante attivare la rete di supporto sociale, sia prossimo alla famiglia, sia attraverso il sostegno di associazioni di genitori che possano fornire informazioni utili e allo stesso tempo possano lenire il senso di solitudine e di perdita di speranza.

8. Utilizzo delle risorse nell'ambito del SSN

L'accesso alla medicina genomica rappresenta una sfida interessante per la salute pubblica. Il nostro SSN/SSR risulta del tutto carente nel garantire un accesso universale ai test genomici. Premessa essenziale per tale accesso sarebbe uno studio programmatico dei costi per il SSN in termini di convenienza: solo la definizione di un sistema efficace, trasparente, sostenibile e robusto dei costi potrebbe garantire un accesso esteso, *HTA-based* (*Health Technology Assessment* o valutazione delle tecnologie sanitarie), della popolazione ai test genomici.

Allo stato attuale, molto controverso pare ancora il tema in termini di rapporto costi-benefici. Ad esempio, nonostante un utilizzo sempre più ampio dei test diagnostici genomici in ambito pediatrico, non sono ancora ben noti e sono poco studiati:

- I possibili impatti a lungo termine sulla gestione del paziente, sulla fornitura di servizi sanitari e sulle decisioni della famiglia;
- L'impatto di risultati "non informativi";
- Il rapporto costo-efficacia sulla prognosi a lungo termine, soprattutto misurato in termini di QALY (anni di vita in qualità normalizzata).

Lu e Cohen [96] indicano chiaramente come una visione dell'utilizzo dei test genetici e più in generale della medicina genomica solo come strumento di contenimento dei costi non possa essere condivisibile e, soprattutto, non possa essere ad oggi parametro di scelta. Molti test genetici hanno dimostrato di essere "costo-efficaci", ma non "cost-saving" [97]. Ne deriva che qualsiasi approccio in termini di risorse del SSN ed utilizzo più o meno esteso dei test genetici va sempre avviato con estrema cautela.

Ciò premesso, va tuttavia ricordato come pare ben chiaro e indiscusso il valore del test genomico sul ripristino della fiducia della donna/della coppia in termini di confidenza nel processo riproduttivo, specie in contesti dove strumenti come la diagnosi preimpianto/prenatale sono fruibili nel servizio pubblico [98].

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza



Modelli di costo-efficacia per l'appropriato utilizzo dei test genetici in epoca prenatale sono perlopiù incentrati sulla identificazione del rischio genetico per le comuni alterazioni cromosomiche. Si tratta di modelli che prendono avvio in epoca precoce di gravidanza, con ampie possibilità di impostare un percorso strutturato ed univoco [99-100]. Ben più complessa è sicuramente l'impostazione di un percorso di valutazione costo-efficacia nell'utilizzo dei test genomici nella diagnosi prenatale tardiva. In primo luogo, per il problema analitico. Si tratta di tematiche, quali il riscontro di varianti di significato incerto (VoUS) ed il riscontro accidentale di varianti non correlate alla indicazione alla indagine, ampiamente discusse in altri capitoli di questo documento per cui non torneremo sull'argomento.

In secondo luogo, per la oggettiva difficoltà di una corretta stima dei costi. Le stime dei costi eseguite sia nel nostro paese che in altre nazioni occidentali nel proporre modelli di centralizzazione delle indagini genomiche sembrano del tutto ignorare alcune specificità delle indagini genetiche in epoca prenatale, specie, come nel documento presente, in fase avanzata di gravidanza [101].

Nella fattispecie un punto nodale dei costi è quello della urgenza sia della fase analitica che della fase interpretativa. È del tutto inverosimile pensare che un test erogato in urgenza possa avere costi simili ad un test genetico programmato. Le prestazioni in urgenza richiedono sempre risorse aggiuntive e spesso dedicate di personale e di strumentazione per cui è palese che questa disponibilità faccia lievitare significativamente i costi.

La prestazione in urgenza prevede il ricorso a specifiche dinamiche interattive, presupponendo una stretta interazione, in tempo reale, tra esperto in medicina fetale (caratterizzazione del quadro malformativo a livello ecografico più accurata possibile), Genetista clinico e Genetista di laboratorio. Tale interazione non è né semplice né immediata: solo una contiguità operativa spaziale e temporale può far sì che entro 24-48 ore si passi dalla prima segnalazione del caso al prelievo diagnostico (amniocentesi) ed all'avvio dei test genetici che spesso deve essere contestuale e non a step come in epoca post-natale e coinvolgere sin da subito i genitori (analisi del trio).

Per le ragioni sopra esposte è necessario prevedere:

- centri Unici di Riferimento Regionale con disponibilità di risorse umane e strumentali che garantiscano nei tempi più brevi possibili l'avvio dei test genetici;
- personale formato con adeguato expertise per la gestione rapida di casi complessi;
- percorsi condivisi, strutturati e finalizzati che diano messaggi univoci alla gestante/ alla coppia.

È intuibile come vadano previsti a livello del SSN e del SSR specifici PDT e, soprattutto, in termini di costi, pacchetti cumulativi di prestazioni con valorizzazione maggiorata sino al 100% rispetto alle tariffe di routine.

9. Conclusioni

L'inquadramento genetico ha una indubbia utilità clinica, definita dall'American College of Medical Genetics and Genomics in termini di "effetti sulla diagnosi o sulla gestione terapeutica, sulle implicazioni prognostiche, sui benefici di salute e psicologici per i pazienti e i loro familiari, e sull'impatto economico sul sistema sanitario" [7].

Gli studi focalizzati sull'utilità clinica dell'inquadramento diagnostico, anche e soprattutto in epoca avanzata di gravidanza, indicano che in una percentuale variabile dal 40 al 70% dei casi gli esiti di una diagnosi

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



prenatale modificano il management clinico della gravidanza stessa. Gli esiti della diagnosi prenatale certamente influiscono sul processo decisionale della coppia, ma possono anche fornire informazioni fondamentali per mettere in atto interventi terapeutici precoci, sia in epoca prenatale che neonatale, possono dare indicazioni sulla modalità del parto più indicata, sulla gestione corretta della diade madre-feto. Inoltre, i dati genetici acquisiti, anche in caso di diagnosi in epoca prenatale non raggiunta, possono aiutare a velocizzare la diagnosi post-natale, quando maggiori dati fenotipici possono orientare nella rilettura dell'esame [93]. Questo è congruente con il diritto all'informazione e all'autonomia di scelta da parte del paziente. Pertanto:

- La diagnosi prenatale genetica dovrebbe essere offerta ogni qual volta se ne configuri la necessità clinica indipendentemente dall'epoca gestazionale, in considerazione del fatto che:
 - o giungere ad un inquadramento diagnostico definitivo è fondamentale per poter orientare precisamente la consulenza, consentendo ai genitori innanzi tutto di prendere decisioni informate e autonome sulla loro gravidanza, ma permettendo anche la definizione precisa di un eventuale rischio di ricorrenza nelle successive gravidanze e la valutazione delle opzioni riproduttive per monitorare tale rischio (ad es. diagnosi preimpianto o diagnosi prenatale);
 - o diminuire la probabilità della presenza di una condizione genetica, a fronte di esami genetici negativi, ha un ruolo importante nella valutazione della gestione clinica in almeno la metà dei casi, supportando la scelta della coppia di non interrompere una gravidanza e aiutando nell'inquadramento clinico e prognostico di quelle situazioni eleggibili di interventi di chirurgia fetale.
- I casi che giungono alla DPN tardiva mantengono le caratteristiche di prestazioni in urgenza, indipendentemente dall'epoca gestazionale.
- La prestazione in urgenza prevede il ricorso a specifici percorsi clinico-diagnostici, presupponendo multidisciplinarietà e una stretta interazione, in tempo reale, tra esperto in medicina fetale (caratterizzazione del quadro malformativo a livello ecografico più accurata possibile), genetista clinico e genetista di laboratorio.
- La consulenza pre-test e post-test è parte fondamentale e irrinunciabile del processo diagnostico.
- Il riscontro di una anomalia in DPN, in particolar modo se in epoca tardiva, dovrebbe essere supportato da un intervento da parte di uno psicoterapeuta esperto che rappresenta parte integrante dell'equipe di riferimento.
- La gestione e l'esecuzione del/dei test diagnostico/i deve essere presa in carico da laboratori di genetica medica accreditati e di comprovata esperienza nella diagnostica prenatale.
- Attualmente alle tecniche tradizionali si possono associare nell'iter diagnostico tecniche più recenti ad alta processività che aumentano significativamente la resa diagnostica, sebbene vadano considerati i limiti dovuti alla identificazione di dati a significato clinico incerto e risultati incidentali che rischiano di complicare la gestione già complessa della gravidanza associata ad anomalie fetali. Di questo va tenuto conto in particolare nella fase pre-test e nella fase di refertazione. L'informativa ai test deve anche contenere l'informazione circa l'impossibilità di ottenere un risultato utile ai fini dell'applicazione della Legge 194.
- La letteratura e le società scientifiche condividono l'idea che l'uso delle analisi esomiche in epoca prenatale abbia la capacità di aumentare la resa diagnostica. Tuttavia, al momento dovrebbero essere

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

ÜNIAMO
Federazione Italiana Malattie Rare



riservate a casi selezionati. L'iter diagnostico che risulta più appropriato nella diagnosi prenatale tardiva è quello riportato in Appendice A2. Tuttavia, data la rapida evoluzione delle tecniche di analisi e delle competenze interpretative dei dati, tale algoritmo diagnostico potrà subire nell'immediato futuro un aggiornamento che tenda a ottimizzare tempi di refertazione, resa diagnostica e impiego delle risorse.

- È necessario che si valutino tutti questi aspetti nella pianificazione dell'attività dei professionisti coinvolti nell'equipe multidisciplinare e nella pianificazione delle risorse economiche dedicate, prevedendo tariffe adeguate, anche maggiorate, che tengano conto della complessità clinico-diagnostica e del carattere di urgenza delle prestazioni.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



10. Bibliografia

1. Diagnosi Prenatali, Comitato Nazionale per la Bioetica, 18 Luglio 1992, https://bioetica.governo.it/media/1920/p9_1992_diagnosi-prenatali_it.pdf
2. LINEE GUIDA SIEOG Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica Edizione 2015 <https://www.sieog.it/linee-guida2015/>
3. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug;48(2):256-68.
4. SIGU-SIEOG. Uso appropriato delle tecniche di CMA (Chromosomal Microarray Analysis) nella diagnosi prenatale. Raccomandazioni Congiunte SIGU (Società Italiana Genetica Umana) e SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrico-Ginecologica). 2017. <https://sigu.net/category/linee-guida-e-raccomandazioni/>.
5. Armour CM, Dougan SD, Brock JA, Chari R, Chodirker BN, DeBie I, Evans JA, Gibson WT, Kolomietz E, Nelson TN, Tihy F, Thomas MA, Stavropoulos DJ; On-Behalf-Of the Canadian College of Medical Geneticists. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada. *J Med Genet.* 2018 Apr;55(4):215-221.
6. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2016 Dec;128(6):e262-e268.
7. Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020 Apr;22(4):675-680.
8. Lazier J, Hartley T, Brock JA, Caluseriu O, Chitayat D, Laberge AM, Langlois S, Lauzon J, Nelson TN, Parboosingh J, Stavropoulos DJ, Boycott K, Armour CM; Canadian College of Medical Geneticists. Clinical application of fetal genome-wide sequencing during pregnancy: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet.* 2022 Oct;59(10):931-937. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-107897. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34544840; PMCID: PMC9554053.
9. Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS; ISPD Board of Directors. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2022 May;42(6):796-803. doi: 10.1002/pd.6157. PMID: 35583085.
10. Legge 22 maggio 1978, n. 194 - Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza
11. Abortion care guideline [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022.
12. Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica, SIEOG. <https://www.sieog.it/linee-guida2021/>
13. Cass. Civ. Sez. III, Sentenza n. 7385, 16 marzo 2021
14. Beauchamp T., Childress J., "Principi di etica biomedica", Le Lettere, Firenze, 1999
15. Botti C., "Prospettive femministe. Morale, bioetica e vita quotidiana", Mimesis, 2014.
16. Botti C., "Cura e differenza. Ripensare l'etica", LED, 2018.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



17. Engelhardt Jr. TRISTA H., "Manuale di bioetica", IL SAGGIATORE, Milano, 1991.
18. Lecaldano E., "Bioetica. Le scelte morali", Laterza, Roma-Bari, 2005.
19. O'Neill, O., "Autonomy and Trust in Bioethics", Cambridge University Press, New York, 2002.
20. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298-312.
21. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hirsch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Mar;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
22. Lausman A, Kingdom J; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Aug;35(8):741-748. English, French.
23. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (2013)(Green-top Guideline No. 31)
24. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoïn G, Gaudineau A, Grangé G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10-8.
25. Salomon LJ, Alfircvic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorghiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):715-723.
26. <https://learn.stillbirthcre.org.au/wp-content/uploads/2023/05/Clinical-Practice-Guidelines-for-Care-Around-Stillbirth-and-Neonatal-Death-2020.pdf>
27. Tsakiridis, Ioannis, Giouleka, Sonia, Mamopoulos, Apostolos, Athanasiadis, Apostolos and Dagklis, Themistoklis. "Investigation and management of stillbirth: a descriptive review of major guidelines" *Journal of Perinatal Medicine*, vol. 50, no. 6, 2022, pp. 796-813.
28. C_17_pubblicazioni_1390_allegato.pdf (salute.gov.it)
29. <https://www.aogoi.it/media/8827/17-raccomandazioni-mef-definitiva-7-febbraio-2023-min.pdf>
30. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with; Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA. Obstetric Care Consensus #10: Management of Stillbirth: (Replaces Practice Bulletin Number 102, March 2009). *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;222(3):B2-B20.
31. Dimauro S, Garone C. Metabolic disorders of fetal life: glycogenoses and mitochondrial defects of the mitochondrial respiratory chain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Aug;16(4):181-9.
32. Stewart JB, Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nat Rev Genet.* 2015 Sep;16(9):530-42.
33. Bredenoord AL, Pennings G, Smeets HJ, de Wert G. Dealing with uncertainties: ethics of prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis to prevent mitochondrial disorders. *Hum Reprod Update.* 2008 Jan-Feb;14(1):83-94.
34. Poulton J, Steffann J, Burgstaller J, McFarland R; workshop participants. 243rd ENMC international workshop: Developing guidelines for management of reproductive options for families with maternally

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



- inherited mtDNA disease, Amsterdam, the Netherlands, 22-24 March 2019. *Neuromuscul Disord.* 2019 Sep;29(9):725-733.
35. Masmejan S, Baud D, Ryan G, Van Mieghem T. Management of fetal tumors. *Best Pract Res ClinObstetGynaecol.* 2019;58:107-120
 36. Sbragia L, Paek BW, Feldstein VA, Farrell JA, Harrison MR, Albanese CT, Farmer DL. Outcome of prenatally diagnosed solid fetal tumors. *J Pediatr Surg.* 2001;36(8):1244-7
 37. McPherson E, Cold C, Johnson P, Schema L, Zaleski C. Neuroblastoma in a 17-week fetus: a stimulus for investigation of tumors in a series of 2786 stillbirth and late miscarriages. *Am J Med Genet* 2015;167A(1):246-9
 38. Simone V, Rizzo D, Cocciolo A, Caroleo AM, Carai A, Mastronuzzi A, Tornesello A. Infantile Brain Tumors: A Review of Literature and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):670
 39. Cornejo P, Feygin T, Vaughn J, Pfeifer CM, Korostyshevskaya A, Patel M, Bardo DME, Miller J, Goncalves LF. Imaging of fetal brain tumors. *PediatrRadiol.* 2020 Dec;50(13):1959-197
 40. Crawford JR, Isaacs H Jr. Perinatal (fetal and neonatal) choroid plexus tumors: a review. *Childs Nerv Syst.* 2019 Jun;35(6):937-944
 41. Tonni G, Granese R, Martins Santana EF, Parise Filho JP, Bottura I, Borges Peixoto A, Giacobbe A, Azzerboni A, Araujo Júnior E. Prenatally diagnosed fetal tumors of the head and neck: a systematic review with antenatal and postnatal outcomes over the past 20 years. *J Perinat Med.* 2017 Feb 1;45(2):149-165
 42. Feygin T, Bilaniuk LT. Fetal head and neck tumors. *PediatrRadiol.* 2020 Dec;50(13):1999-2008
 43. Zobel M, Gologorsky R, Lee H, Vu L. Congenital lung lesions. *Semin Pediatr Surg.* 2019 Aug;28(4):150821
 44. Vu ND, Luan NT, Van GH, Loan NK, Thu PA, Tuan HX, Duc NM. A rare case of pleuropulmonary blastoma detected in fetus. *Radiol Case Rep.* 2022 Jul 4;17(9):3251-3255
 45. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg.* 2007;42(11):1797-803
 46. Cass DL. Fetal abdominal tumors and cysts. *TranslPediatr.* 2021 May;10(5):1530-1541
 47. Panda SS, Mandelia A, Gupta DK, et al. Antenatally detected solid tumour of kidney. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2013202084
 48. Escudero A, Ruz-Caracuel B, Bueno D, Martínez M, Rubio P, Regojo RM, Antolín E, Ybarra M, Martínez L, Pozo-Kreilinger JJ, Elorza MD, Pellicer A, Omeñaca F, Pérez-Martínez A. Genetic predisposition to fetal and neonatal cancer. *ClinTranslOncol.* 2021 Jun;23(6):1179-1184
 49. Dragoumi P, O'Callaghan F, Zafeiriou DI. Diagnosis of tuberous sclerosis complex in the fetus. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 Nov;22(6):1027-1034
 50. Gu X, Han L, Chen J, Wang J, Hao X, Zhang Y, Zhang J, Ge S, He Y. Antenatal screening and diagnosis of tuberous sclerosis complex by fetal echocardiography and targeted genomic sequencing. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(15):e0112
 51. Lee KA, Won HS, Shim JY, Lee PR, Kim A. Molecular genetic, cardiac and neurodevelopmental findings in cases of prenatally diagnosed rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):306-11
 52. Milunsky A, Ito M, Maher TA, Flynn M, Milunsky JM. Prenatal molecular diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):321.e1-6
 53. Traisisilp K, Chankhunaphas W, Sirilert S, Kuwutiyakorn V, Tongsong T. New genetic and clinical evidence associated with fetal Beckwith-Wiedemann syndrome. *PrenatDiagn.* 2021;41(7):823-827
 54. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Freschi A, Calzari L, Maitz S, Macchiaiolo M, Molinatto C, Baldassarre G, Mariani M, Tarani L, Bedeschi MF, Milani D, Melis D, Bartuli A, Cubellis MV, Selicorni A, Cirillo Silengo

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



- M, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:183–90
55. Lipska-Ziętkiewicz BS. WT1 Disorder. 2020 Apr 30 [updated 2021 Apr 29]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]
56. Sze SK. Neonatal Renal Tumors. *ClinPerinatol.* 2021;48(1):71-81
57. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, Niemiec M, Kozłowski S, Issat T. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):36. Published 2021 Dec 21.
58. Sukenik-Halevy R, Perlman S, Ruhrman-Shahar N, et al. The prevalence of prenatal sonographic findings in postnatal diagnostic exome sequencing performed for neurocognitive phenotypes: A cohort study. *Prenat Diagn.* 2022;42(6):717-724.
59. Mellis R, Eberhardt RY, Hamilton SJ, et al. Fetal exome sequencing for isolated increased nuchal translucency: should we be doing it?. *BJOG.* 2022;129(1):52-61.
60. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug;48(2):256-68.
61. Beta J, Zhang W, Geris S, Kostiv V, Akolekar R. Procedure-related risk of miscarriage following chorionic villus sampling and amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):452-457.
62. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):442-451.
63. Li Y, Yan H, Chen J, et al. The application of late amniocentesis: a retrospective study in a tertiary fetal medicine center in China. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21(1):266.
64. Documento di Buona Pratica per la Diagnosi Citogenetica e Citogenomica Costituzionale. [BuonaPraticaCitogeneticaCitogenomica_v2022_DEF.pdf](#) (sigu.net)
65. Benn PA. Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities through Chorionic Villus Sampling and Amniocentesis. In: Milunsky A, Milunsky JM. *Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment.* 2021, 8th edition. Wiley Blackwell, Hoboken, NJ.
66. Mann K. et al. ACGS best practice guidelines for use of Quantitative Fluorescence-PCR for the detection of aneuploidy v4, Guidelines updated by the Association for Clinical Genetic Science (formally Clinical Molecular Genetics Society and Association of Clinical Cytogenetics) (approved 26/11/18).
67. Hillman SC McMullen DJ, Hall G, et al. Use of chromosome microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:610.
68. Lonardo F. Genomic microarrays in prenatal diagnosis. *World J Med Genet* 2013; 3(4): 14-21
69. Wang JC, Radcliff J, Coe SJ, Mahon LW. Effects of platforms, size filter cutoffs, and targeted regions of cytogenomic microarray on detection of copy number variants and uniparental disomy in prenatal diagnosis: results from 5026 pregnancies. *Prenat Diagn* 2019; 39(3):137.
70. Goh, G. and Choi, M. Application of Whole Exome Sequencing to Identify Disease-Causing Variants in Inherited Human Diseases. *Genomics & Informatics* 10(4), 214-219 (2012).
71. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jan;27(1):1-16
72. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril* 2018; 109(2):201.
73. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, Ravnan JB, Torchia BS, Ballif BC, Fisher AJ. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn.* 2012 Oct;32(10):986-95.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



74. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Feb;43(2):139-46.
75. Monier I, Receveur A, Houfflin-Debarge V, Goua V, Castaigne V, Jouannic JM, Mousty E, Saliou AH, Bouchghoul H, Rousseau T, Valat AS, Groussolles M, Fuchs F, Benoist G, Degre S, Massardier J, Tsatsaris V, Kleinfinger P, Zeitlin J, Benachi A; French Federation of Fetal Medicine Centers. Should prenatal chromosomal microarray analysis be offered for isolated fetal growth restriction? A French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Dec;225(6):676.e1-676.e15.
76. Best S, Wou K, Vora N, Van der Veyver IB, Wapner R, Chitty LS. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2018;38:10-19.
77. Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS; ISPD Board of Directors. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2022 May;42(6):796-803.
78. Carss KJ, Hillman SC, Parthiban V, McMullan DJ, Maher ER, Kilby MD, Hurles ME. Exome sequencing improves genetic diagnosis of structural fetal abnormalities revealed by ultrasound. *Hum Mol Genet.* 2014 Jun 15;23(12):3269-77.
79. Valencia CA, Husami A, Holle J, Johnson JA, Qian Y, Mathur A, Wei C, Indugula SR, Zou F, Meng H, Wang L, Li X, Fisher R, Tan T, Hogart Begtrup A, Collins K, Wusik KA, Neilson D, Burrow T, Schorry E, Hopkin R, Keddache M, Harley JB, Kaufman KM, Zhang K. Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Whole Exome Sequencing as a Diagnostic Tool: A Pediatric Center's Experience. *Front Pediatr.* 2015 Aug 3;3:67.
80. Willing LK, Petrikin JE, Smith LD, Saunders CJ, Thiffault I, Miller NA, et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med.* 2015;3:377-87.
81. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ.* 2017;357: j2249.
82. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, Prigmore E, Keelagher R, Best SK, Carey GK, Mellis R, Robart S, Berry IR, Chandler KE, Cilliers D, Cresswell L, Edwards SL, Gardiner C, Henderson A, Holden ST, Homfray T, Lester T, Lewis RA, Newbury-Ecob R, Prescott K, Quarrell OW, Ramsden SC, Roberts E, Tapon D, Tooley MJ, Vasudevan PC, Weber AP, Wellesley DG, Westwood P, White H, Parker M, Williams D, Jenkins L, Scott RH, Kilby MD, Chitty LS, Hurles ME, Maher ER. Prenatal assessment of genomes and exomes consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet.* 2019;393:747-757.
83. Fisk NM, Fordham K, Abramsky L. Elective late fetal karyotyping. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 May;103(5):468-70.
84. Shalev J, Meizner I, Rabinerson D, Mashiach R, Peleg D, Orvieto R, Levi T, Ben-Rafael Z. Elective cytogenetic amniocentesis in the third trimester for pregnancies with high risk factors. *Prenat Diagn.* 1999 Aug;19(8):749-52.
85. Harris J. Precious fertility and third-trimester tests. *Prenat Diagn.* 1999 Aug;19(8):753-4. PMID: 10451521.
86. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2007 Nov;27(11):1000-4.
87. Daum H, Ben David A, Nadjari M, Zenvirt S, Helman S, Yanai N, Meiner V, Yagel S, Frumkin A, Shkedi Rafid S; collaborating authors. Role of late amniocentesis in the era of modern genomic technologies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 May;53(5):676-685.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



88. Statham H. Prenatal Diagnosis: The Human Side. London: Chapman & Hall, 1994 Marteau TM & Mansfield CD. Yearbook of Obstetrics and Gynaecology. London: RCOG, 1998
89. Barone, L., Lionetti, F., & Dellagiulia, A. (2014). Maternal-fetal attachment and its correlates in a sample of Italian women: a study using the Prenatal Attachment Inventory. Journal of reproductive and infant psychology, 32 (3), 230-239.
90. Sjogren, B., Edman, G., Widström, A. M., Mathiesen, A. S., & Uvnäs-Moberg, K. (2004). Maternal foetal attachment and personality during first pregnancy. Journal of Reproductive and Infant Psychology, 22, 57-69.
91. Zeanah, C. H., Carr, S., & Wolk, S. (1990). Foetal movements and the imagined baby of pregnancy: Are they related? Journal of Reproductive and Infant Psychology, 8, 23-26.
92. Stormer N. Seeing the fetus: The role of technology and image in the maternal-fetal relationship. Journal of the American Medical Association 2003;289:1700.
93. Statham H. Professional understanding and parents' experience of termination, 1992
94. Statham H. Parents' reactions to termination of pregnancy for fetal abnormality: from a mother's point of view, 1994
95. Aite et al., Antenatal diagnosis of congenital anomaly: a really traumatic experience? Journal of Perinatology 2011
96. Lu CY, Cohen JP. Can genomic medicine improve financial sustainability of health systems?. Mol Diagn Ther. 2015;19(2):71-77.
97. Phillips KA, Deverka PA, Sox HC, et al. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. Genet Med. 2017;19(10):1081-1091.
98. Tulusso LK, Hazelton P, Wong B, Swarr DT. Beyond diagnostic yield: prenatal exome sequencing results in maternal, neonatal, and familial clinical management changes. Genet Med. 2021 May;23(5):909-917.
99. Stark Z, Schofield D, Martyn M, et al. Does genomic sequencing early in the diagnostic trajectory make a difference? A follow-up study of clinical outcomes and cost-effectiveness [published correction appears in Genet Med. 2018 Aug 29;]. Genet Med. 2019;21(1):173-180.
100. Zhang W, Mohammadi T, Sou J, Anis AH. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A microsimulation modeling analysis. PLoS One. 2019;14(12):e0225281. Published 2019 Dec 4.
101. Vozikis A, Cooper DN, Mitropoulou C, et al. Test Pricing and Reimbursement in Genomic Medicine: Towards a General Strategy. Public Health Genomics. 2016;19(6):352-363.



11. Appendici

A1. Tumori fetali

A1.1 Predisposizioni ereditarie allo sviluppo di tumori

Solo per alcune predisposizioni ereditarie allo sviluppo di tumori sono state indagate o riportate manifestazioni fetali, tra le quali:

Entità clinica	Alterazione genetica	Tumori associati	Età gestazionale di rilevazione
sclerosi tuberosa	<i>loss-of-function</i> dei geni <i>TSC1-TSC2</i>	Rabdomiomi cardiaci multipli (tipicamente ventricolari) dalle 24 settimane insieme ai tubercoli cerebrali e ai noduli subependimali	fine del II° e l'inizio del III° trimestre
		Astrocitoma sub-ependimale a cellule giganti (SEGA) localizzato presso il forame di Monro	Epoca perinatale
	delezione genomica comprendente i geni <i>TSC2</i> e <i>PKD1</i>	Lesioni cistiche renali	Dopo la nascita
sindrome di Beckwith-Wiedemann	difetto genetico o epigenetico della regione 11p15.5 il rischio oncologico è per lo più associato al guadagno di metilazione di IC1 (UPD per l'epatoblastoma) che correla con la macrosomia fetale e la macroglossia, ma comporta un rischio inferiore per l'onfalocele	Tumore di Wilms, epatoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma	Raro (sviluppo nell'infanzia fino agli 8 anni)
WAGR	delezione genomica dei geni contigui <i>PAX6</i> e <i>WT1</i>	Tumore di Wilms, gonadoblastoma	Raro. L'età media alla diagnosi del tumore è di 1,3-1,6 anni con casi diagnosticati anche in epoca perinatale
WT1	varianti patogenetiche in eterozigosi, per lo più <i>de novo</i> . il rischio è maggiore in caso di mutazioni troncanti		

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



A1.2 Predisposizioni ereditarie allo sviluppo di tumori cosiddetti embrionali

Diversi tumori ereditari o sindromi con rischio oncologico predispongono allo sviluppo di tumori cosiddetti embrionali la cui diagnosi avviene generalmente nella prima infanzia. Per molte di queste condizioni, il riscontro di tumori in epoca prenatale non trova conferma in letteratura o è estremamente raro:

- neuroblastoma surrenalico in caso di mutazioni germinali di *PHOX2B* (sindrome da ipoventilazione congenita e malattia di Hirschsprung) e *ALK* (neuroblastoma familiare) [1];
- epatoblastoma nella poliposi adenomatosa familiare [2];
- rhabdomioma fetale, rhabdomyosarcoma, medulloblastoma nella sindrome di Gorlin [3,4];
- medulloblastoma da mutazioni germinali di *SUFU* [4];
- carcinoma dei plessi coroidei e neuroblastoma nella sindrome di Li-Fraumeni [5]; tra le manifestazioni più precoci della malattia vi è anche il carcinoma della corteccia surrenalica ma nel programma di screening neonatale organizzato nel sud del Brasile dove la variante del gene *TP53* p.Arg337His ha una frequenza dello 0,23%, il caso più precoce di carcinoma della corteccia surrenalica è stato diagnosticato a 3 mesi suggerendo lo sviluppo post-natale di tale neoplasia il cui picco di incidenza nell'infanzia è tra i 3 e i 5 anni [6,7].

Fanno eccezione le due condizioni correlate a mutazioni dei geni *SMARCB1/A4* e *DICER1*:

- i tumori rabdoidi/teratomi atipici associati a varianti patogenetiche germinali di *SMARCB1* o *SMARCA4* si sviluppano molto precocemente a livello cerebrale/cerebellare, renale, dei tessuti molli, del fegato, della cute con età media alla diagnosi di 4-7 mesi di vita (da prenatale ai 60 mesi); il 60-80% dei casi congeniti è infatti riconducibile alla predisposizione genetica [8-12].
- varianti patogenetiche germinali del gene *DICER1* sono responsabili di una predisposizione multi-tumorale che include tumori embrionali diagnosticati nell'infanzia (blastoma pleuro-polmonare, medulloepitelioma del corpo ciliare, amartoma condromesenchimale del naso, rhabdomyosarcoma embrionale, blastoma dell'ipofisi e della pineale, tumore di Wilms, sarcomi cerebrali e teratoma maligno pre-sacrale), tumori dell'adolescenza e dell'adulto (della tiroide, dell'ovaio: tumore a cellule di Sertoli-Leydig e ginandroblastoma, sarcomi botrioidi della cervice uterina, nefroma cistico) e lesioni benigne quali le cisti polmonari e il gozzo/adenomi tiroidei [13]. La manifestazione più precoce della malattia è il blastoma pleuro-polmonare (PPB) che spesso evolve attraverso tre fasi del tipo 1 (lesione cistica), tipo 2 (lesione mista) e tipo 3 (lesione solida) diagnosticate rispettivamente ad una età media di 8, 35 e 41 mesi di vita. Ad oggi sono stati descritti 5 casi di blastoma pleuro-polmonare congenito identificati tra la 21ma e la 40ma settimana di gestazione come lesioni multi-cistiche o solide [14]. In uno studio del registro internazionale del PPB, il 6% dei casi confermati istologicamente era stato preceduto dal riscontro in epoca prenatale di lesioni cistiche polmonari tra le 31 e le 35 settimane, con due casi di aborto che presentavano lesioni tra le 21 e le 23 settimane [15,16]: in tutti i casi la diagnosi ecografica era di malformazione cistica congenita delle vie respiratorie polmonari.

Altre sindromi genetiche/malformative associate (anche occasionalmente) allo sviluppo di tumori: lo sviluppo di tumori fetali è stato segnalato in associazione ad una varietà di malattie genetiche tra le quali:

- linfangiomi mesenterici nelle sindromi di Turner, Down, Edwards, Noonan e Fryns;
- cisti dei plessi coroidei nella sindrome di Edwards;

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza



- cisti, papillomi e carcinomi dei plessi coroidei nella sindrome X-linked di Aicardi caratterizzata da agenesia del corpo calloso, lacune corio-retiniche e spasmi infantili;
- pinealoblastoma nella sindrome di Pallister-Hall;
- amartoma ipotalamico nelle sindromi oro-facio-digitale tipo VI (Varadi-Papp), di Pallister-Hall, idroletale e coste corte-polidattilia;
- lipoma attorno al corpo calloso nella sindrome Pai e di Goldenhar;
- delezioni della parte distale della regione 22q11.2 con manifestazioni cliniche della sindrome e lo sviluppo di tumori rabdoidi da perdita di funzione di *SMARCB1* [17].

Bibliografia:

1. Davidoff AM. Neonatal neuroblastoma. ClinPerinatol. 2021;48(1):101-115
2. Birsner ML, Hoover-Fong J, BytysiTelegrafi A, Hueppchen NA. Perinatal detection of familial adenomatous polyposis. Obstet Gynecol. 2012;120:500-503
3. Kerbrat A, Beaufriere A, Neiva-Vaz C, Galmiche L, Belhous K, Orbach D, Gauthier-Villars M, Picard A, Kadlub N. Rhabdomyosarcoma and rhabdomyoma associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: Local treatment strategy. PediatrDermatol. 2018;35(4):e245-e247
4. Simone V, Rizzo D, Cocciolo A, Caroleo AM, Carai A, Mastronuzzi A, Tornesello A. Infantile Brain Tumors: A Review of Literature and Future Perspectives. Diagnostics (Basel). 2021;11(4):670
5. Cornejo P, Feygin T, Vaughn J, Pfeifer CM, Korostyshevskaya A, Patel M, Bardo DME, Miller J, Goncalves LF. Imaging of fetal brain tumors. PediatrRadiol. 2020 Dec;50(13):1959-197
6. Custódio G, Parise GA, Kiesel FN, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. J ClinOncol2013;31:2619–26.
7. Lalli E, Figueiredo BC. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. Front Endocrinol (Lausanne). 2015; 18;6:23
8. Seeringer A, Reinhard H, Hasselblatt M, Schneppenheim R, Siebert R, Bartelheim K, Leuschner I, Frühwald MC. Synchronous congenital malignant rhabdoid tumor of the orbit and atypical teratoid/rhabdoid tumor - feasibility and efficacy of multimodal therapy in a long-term survivor. Cancer Genet. 2014;207(9):429-33
9. Nemes K, Clement N, Kachanov D, Bens S, Hasselblatt M, Timmermann B et al. The extraordinary challenge of treating patients with congenital rhabdoid tumors-a collaborative European effort. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(6):e26999 13
10. Fossey M, Li H, Afzal S, Carret AS, Eisenstat DD, Fleming A et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature. J Neurooncol. 2017;132(1):155–162
11. Frühwald MC, Nemes K, Boztug H, Cornips MCA, Evans DG, Farah R, Glentis S, Jorgensen M, Katsibardi K, Hirsch S, Jahnuainen K, Kventzel I, Kerl K, Kratz CP, Pajtler KW, Kordes U, Ridola V, Stutz E, Bourdeaut F. Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from the SIOPE Host Genome Working Group. Fam Cancer. 2021;20(4):305-316
12. Del Baldo G, Carta R, Alessi I, Merli P, Agolini E, Rinelli M, Boccuto L, Milano GM, Serra A, Carai A, Locatelli F, Mastronuzzi A. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome: From Clinical Suspicion to General Management. Front Oncol. 2021;11:586288

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

ÜNIAMO
Federazione Italiana Malattie Rare



13. González IA, Stewart DR, Schultz KAP, Field AP, Hill DA, Dehner LP. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonaryblastoma. *ModPathol.* 2022;35(1):4-22
14. Vu ND, Luan NT, Van GH, Loan NK, Thu PA, Tuan HX, Duc NM. A rare case of pleuropulmonaryblastoma detected in fetus. *Radiol Case Rep.* 2022 Jul 4;17(9):3251-325
15. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, Williams GM, Harris AK, Schultz KA, Yang J, Doros L, Rosenberg PS, Hill DA, Dehner LP: Pleuropulmonaryblastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonaryblastoma cases by the International PleuropulmonaryBlastoma Registry. *Cancer* 2015;121:276-285
16. Tuzovic L. Fetal Congenital Lung Lesions, DICER1 Syndrome, and Family History as a Risk Assessment Tool. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(1):80
17. Chakrapani AL, White CR, Korcheva V, White K, Lofgren S, Zonana J et al. Congenital extrarenal malignant rhabdoid tumor in an infant with distal 22q11.2 deletion syndrome: the importance of SMARCB1. *Am J Dermatopathol* 2012;34(6):e77–e80

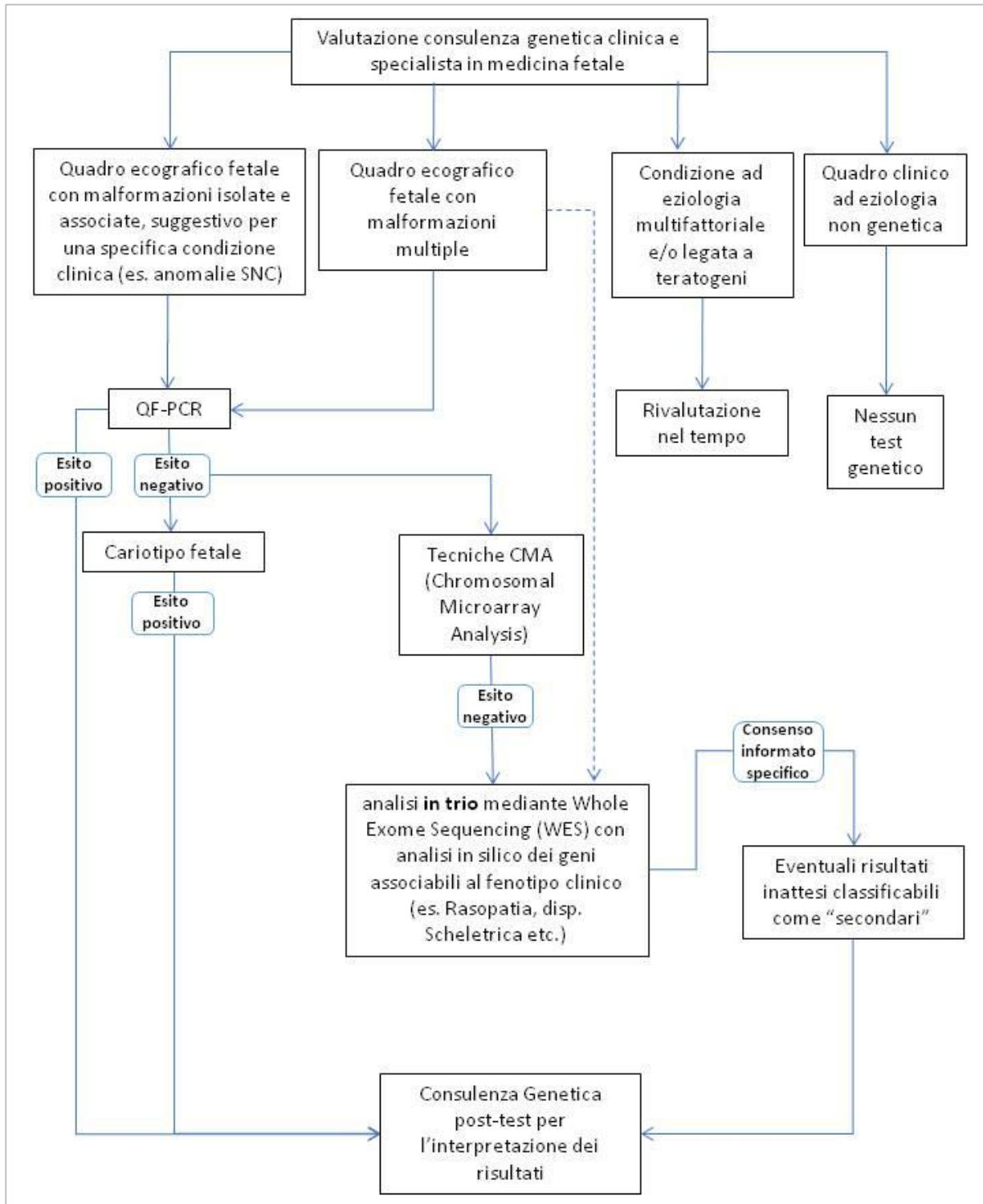
Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



A2. Algoritmo diagnostico per la diagnosi prenatale genetica



Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024



Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

ÜNAMO
Federazione Italiana Malattie Rare



COPYRIGHT DISCLAIMER

Tutti i contenuti (testi, immagini, grafica, layout ecc.) presenti di questo documento appartengono alla SIGU, alla SIEOG e a ÜNIAMO

La grafica, foto ed i contenuti, ove non diversamente specificato, appartengono alla SIGU e non potranno essere pubblicati, riscritti, commercializzati, distribuiti, radio o videotrasmessi, da parte degli utenti e dei terzi in genere, in alcun modo e sotto qualsiasi forma salvo preventiva autorizzazione da parte del Consiglio Direttivo SIGU. E' proibita la riproduzione, anche parziale, in ogni forma o mezzo, senza espresso permesso scritto del Consiglio Direttivo SIGU. E' concessa la divulgazione senza alcuna manomissione o cancellazione, utilizzando sempre la citazione della provenienza del documento SIGU.

Copyright © [2024]. Tutti i diritti riservati.

Raccomandazioni di buona pratica sulla diagnosi prenatale genetica in feti con condizioni patologiche riscontrate in epoca avanzata di gravidanza

Approvato dal CD: 17.06.2024

Data Pubblicazione: 04.07.2024