

10° Corso A.O.G.O.I.
9° Turin IAN DONALD Course

TEST DI SCREENING
E DI DIAGNOSI PRENATALE
FRA PASSATO E FUTURO

*PRENATAL SCREENING
AND DIAGNOSTIC TESTS BETWEEN
THE PAST AND THE FUTURE*

Torino, 15-16 marzo 2024
Hotel NH S. Stefano



DIRETTORE DEL CORSO
Elsa Viora - Torino

*Nella pratica clinica:
esaminiamo insieme alcuni casi...*

Caso clinico : NIPT ad alto rischio per trisomia 13

**S.Bastonero, I. Dusini,
E. Fornaciari, A. Pertusio,
A. Sciarrone**

SSD di Ecografia Ostetrica e Ginecologica
e Diagnosi Prenatale



Caso clinico : NIPT ad alto rischio per trisomia 13

DATI ANAMNESTICI

- Gravidanza singola
- 32 anni
- para 0000

Anamnesi della coppia : negativa , non consanguineità con il partner

SCREENING

- Misurazione della **Translucenza Nucale** a 11 settimane e 3 gg : 1.5 mm
- **NIPT (frazione fetale 7%): rischio elevato per trisomia 13 (VPP 10%)**

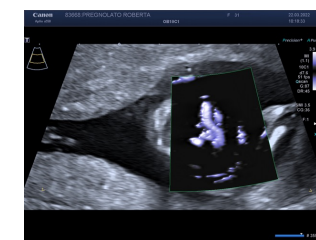
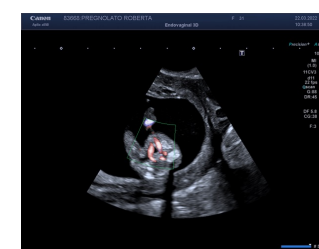
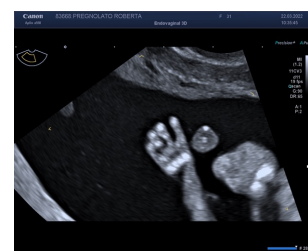
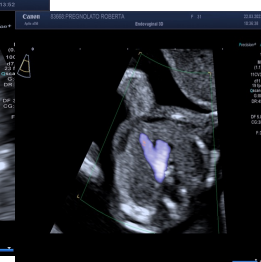
Richiesta di CVS : prenotata preliminarmente per

ECOGRAFIA DI RIFERIMENTO nel I trimestre

CASO CLINICO : NIPT ad alto rischio per trisomia 13

ECOGRAFIA DI RIFERIMENTO 13 SETT. + 3 GG

- Feto vivo e vitale
- Biometria fetale in accordo con età gestazionale
- Anatomia fetale (valutata per via TA e TV)
- **Estremo cefalico** : ossa craniche , linea mediana , plessi corioidei , 3 spazi anecogeni in fossa cranica posteriore
- **Collo** : aspetto normale
- **Massiccio facciale** : orbite , ossa nasali , triangolo retronasale
- **Torace** : campi polmonari simmetrici , non masse , non soffusioni
- **Cuore** : ritmo normale , levocardia , 4 camere simmetriche e scansione 3 vasi e trachea entrambe con color doppler
- **addome** : stomaco localizzato in emiaddome sn , vescica
- **Parete addominale anteriore** : normale inserzione del cordone ombelicale
- **Arti** : 3 segmenti per arto ; mani e piedi presenti con orientamento nella norma



Non evidenza di quadro malformativo

CASO CLINICO : NIPT ad alto rischio per trisomia 13

COUNSELLING :

- significato dell'esito del NIPT ad alto rischio per trisomia 13 e implicazioni riguardanti tale condizione clinica
- significato del VPP del 10% (riportato sul referto del NIPT)
- possibilità che il NIPT sia risultato positivo per la presenza di un mosaicismo placentare (fino al 22% per la trisomia 13)
- esito dell'esame ecografico (non evidenza di un quadro malformativo) e dei suoi limiti
- necessità di conferma diagnostica dell'esito del NIPT con DPI (CVS / amniocentesi)
- Metodica di DPI piu' indicata: in questo caso **l'amniocentesi**

NIPT ad ALTO RISCHIO

VPP

Mosaicismo placentare

Esame ecografico

Conferma diagnostica

CASO CLINICO : NIPT ad alto rischio per trisomia 13

AMNIOCENTESI : 15 settimane + 5 giorni

Consegna QF PCR a 16 settimane : normale assetto microsatellitare per le coppie cromosomiche 13, 18 e 21 .

Cariotipo fetale : 46,XX

ECOGRAFIA DI SCREENING DEL II TRIMESTRE

Biometria fetale regolare

Anatomia fetale regolare

ECOGRAFIA per VALUTAZIONE DELLA CRESCITA FETALE a 31 settimane e 6 giorni

Biometria ed anatomia fetale regolari per l'epoca gestazionale

ESPLETAMENTO DEL PARTO

TC a 38 settimane e 4 giorni

(mancata risposta ad induzione del parto in paziente con ipertensione borderline ed oligoamnios)

NEONATO :

- Sesso femminile
- Peso 2260 g APGAR 9/9

CASO CLINICO : NIPT alto rischio per Trisomia 13

CONSIDERAZIONI :

NIPT ad alto rischio:

Qual è la probabilità che il feto sia affetto ?

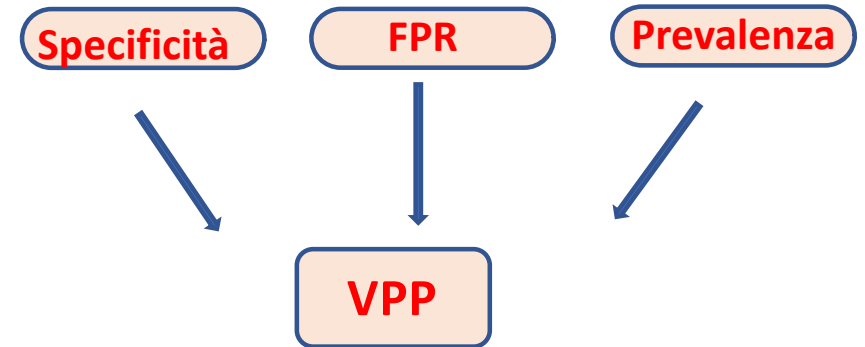


TABLE 2 The performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) in a general unselected population for trisomy 21, 18 and 13 (adapted from Rose et al⁶).

Condition	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	PPV (%)	95% CI
Trisomy 21	98.80	97.81–99.34	99.96	99.92–99.98	91.78	88.43–94.23
Trisomy 18	98.83	95.45–99.71	99.93	99.83–99.97	65.77	45.29–81.68
Trisomy 13	100	0–100	99.96	99.92–99.98	37.23	26.08–49.93

DOI: 10.1002/pd.6357

COMMENTARY

PRENATAL
DIAGNOSIS WILEY

Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies

Lisa Hui^{1,2,3,4} | Katie Ellis⁵ | Dora Mayen⁶ | Mark D. Pertile⁷ |
Rebecca Reimers^{8,9} | Luming Sun¹⁰ | Joris Vermeesch¹¹ | Neeta L. Vora¹² |
Lyn S. Chitty^{13,14} on behalf of the ISPD Board of Directors

ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists

NUMBER 226

(Replaces Practice Bulletin 163, May 2016, Reaffirmed 2018)

Trisomia 21, 13 e 18 sono
età materna dipendenti

Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities

Table 3. The Effect of **Maternal Age** on the Positive Predictive Value of Cell-Free DNA Screening for Trisomy 21, 18, and 13 at 10 Weeks Gestation*

	Maternal Age	Age Related Risk [†]	Positive Predictive Value [‡]
Trisomy 21	20	1:804 or 12 per 10,000	38–80%
	35	1:187 or 53 per 10,000	73–95%
	40	1:51 or 196 per 10,000	91–99%
Trisomy 18	20	1:1,993 or 5 per 10,000	11–41%
	35	1:465 or 22 per 10,000	34–75%
	40	1:126 or 79 per 10,000	66–92%
Trisomy 13	20	1:6,347 or 1.6 per 10,000	5–13%
	35	1:1,481 or 7 per 10,000	17–40%
	40	1:401 or 24 per 10,000	43–71%

*Sensitivity and specificity approximately 99%

[†]Age related risk of aneuploidy per 10,000 pregnancies at 10 weeks gestation based on maternal age at term

[‡]Percent varies by laboratory

Adapted from University of North Carolina at Chapel Hill. Positive predictive value of cell free DNA calculator. Available at: <https://www.med.unc.edu/mfm/nips-calc>. Retrieved February 24, 2020.

CASO CLINICO : NIPT alto rischio per Trisomia 13

Cause di esiti discordanti NIPT

MOSAICISMI FETO –PLACENTARI



Confined placental
mosaicism

NIPT FALSO POSITIVO



Fetal mosaicism,
normal placenta

NIPT FALSO NEGATIVO

VANISHING TWIN (gemello riassorbito)

cfDNA MATERNO (neoplasia materna,
trasfusioni/trapianti materni, anomalie
cromosomiche materne)

Conferma diagnostica dopo NIPT con risultato ad alto rischio, non informativo o sesso discordante

Redatto da: GdL SIGU di Citogenetica e Citogenomica; Approvato da: Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche (SIEOG), Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI).

CASO CLINICO : NIPT alto rischio per trisomia 13



Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetic



2020

Conferma diagnostica dopo NIPT con risultato ad alto rischio, non informativo o sesso discordante

Redatto da: GdL SIGU di Citogenetica e Citogenomica; Approvato da: Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche (SIEOG), Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI).

Incidenza generale di mosaicismo
su CVS : **2%**

Tabella 2: Probabilità di mosaicismo nel CVS per le principali aneuploidie

ANEUPLOIDIA	RISCHIO DI MOSAICISMO NEL VILLO CORIALE
T21	2%
T18	4%
T13*	22%
Monosomia X*	70%
Monosomia X^	2%
XXX	≈4%
XXY	≈4%
XYY	≈8%

*ecografia normale; ^ecografia anormale

**Basso rischio
di mosaicismo**

Test diagnostico di conferma :
CVS

CASO CLINICO : NIPT alto rischio per trisomia 13

Tabella 2: Probabilità di mosaicismi nel CVS per le principali aneuploidie

ANEUPLOIDIA	RISCHIO DI MOSAICISMO NEL VILLO CORIALE
T21	2%
T18	4%
T13*	22%
Monosomia X*	70%
Monosomia X [^]	2%
XXX	≈4%
XXY	≈4%
XYY	≈8%

*ecografia normale; [^]ecografia anormale

2020



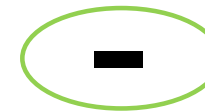
Conferma diagnostica dopo NIPT con risultato ad alto rischio, non informativo o sesso discordante

Redatto da: GdL SIGU di Citogenetica e Citogenomica; Approvato da: Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche (SIEOG), Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI).



Alto rischio di mosaicismi

L'ecografia è dirimente !



AMNIOCENTESI

CVS

CASO CLINICO : NIPT ad alto rischio per trisomia 13

TRISOMIA 13

Patologia associata a grave disabilità intellettiva e malformazioni multiple

Elevato tasso di mortalità perinatale

Prevalenza che aumenta con l'avanzare dell'età materna

Incidenza 1 su 12.500 alla nascita.

La genetica della sindrome di Patau è

- la trisomia libera del cromosoma 13 (90%)
- la traslocazione o mosaicismo (10%)



Anomalie ecografiche

SNC :

- Oloprosencefalia
- ACC
- Malformazioni cerebellari
- Microcefalia
- DTN

FACCIA

- Micrognazia
- Labioschisi bilaterale e palatoschisi
- Micro o anoftalmia, ipotelorismo
- Ipoplasia della parte mediana del viso e proboscide

CUORE

- DIV

ADDOME :

- Reni ingrossati ecogeni
- Displasia renale cistica
- Onfalocele
- Arteria ombelicale singola
- Intestino iperecogeno.

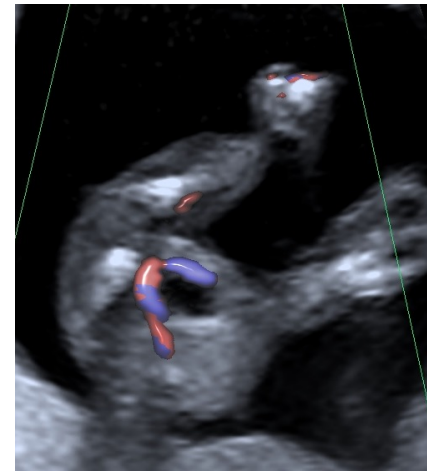
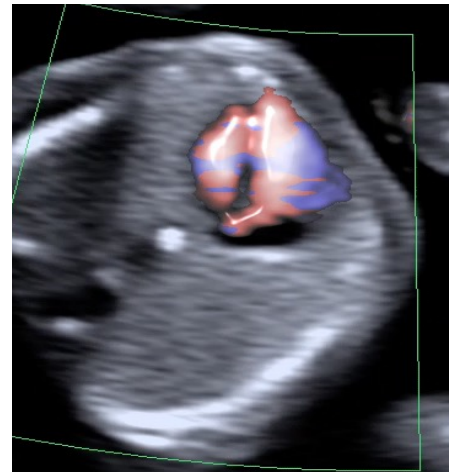
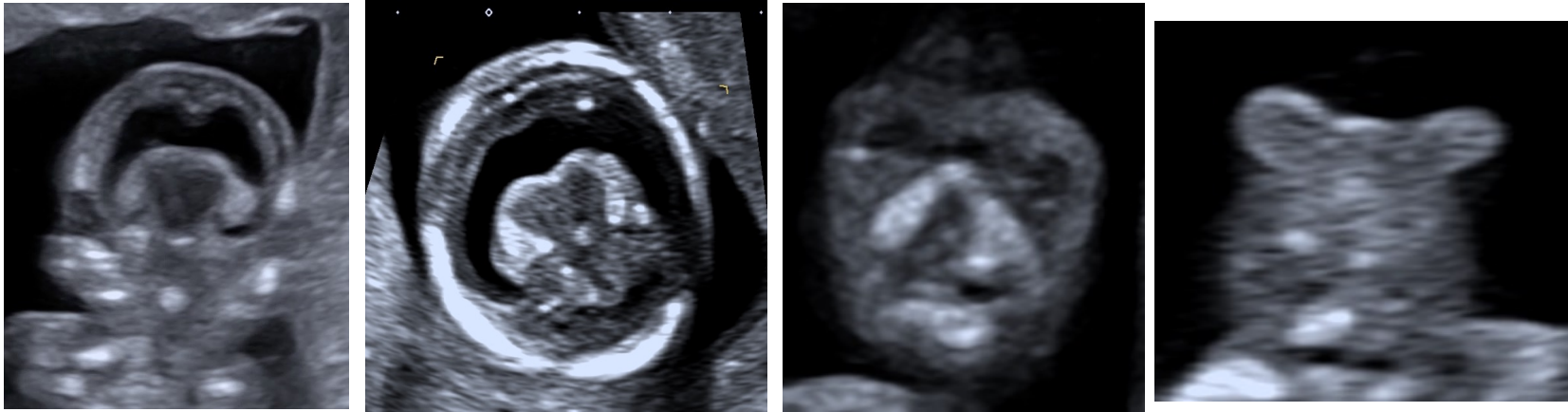
ARTI :

- Polidattilia postassiale
- Aplasia radiale
- Deformità in flessione delle dita

IUGR

Caso clinico : NIPT alto rischio per trisomia 13

Ecografia di riferimento in caso di NIPT alto rischio per tr. 13



TAKE HOME MESSAGES

- In caso di **NIPT con esito di alto rischio per la tris. 21, 13 e 18** è necessario offrire alla donna un **colloquio post-test** che deve fornire informazioni sul significato e i limiti di questo tipo di screening, sulle possibili cause di discordanza e sulle possibilità di conferma diagnostica.
- La **conferma di NIPT con un risultato ad alto rischio** per le tre trisomie principali prevede **l'esecuzione di un esame diagnostico appropriato** (CVS / amniocentesi).
- Il **CVS** consente di ottenere un risultato più precocemente rispetto all'amniocentesi ma, nella scelta, deve essere tenuta in considerazione la **probabilità di mosaicismo placentare**. Tale probabilità è correlata prevalentemente al tipo di aneuploidia per la quale il NIPT ha evidenziato un risultato ad alto rischio.



GRAZIE per l'attenzione

Cause di esiti discordanti NIPT

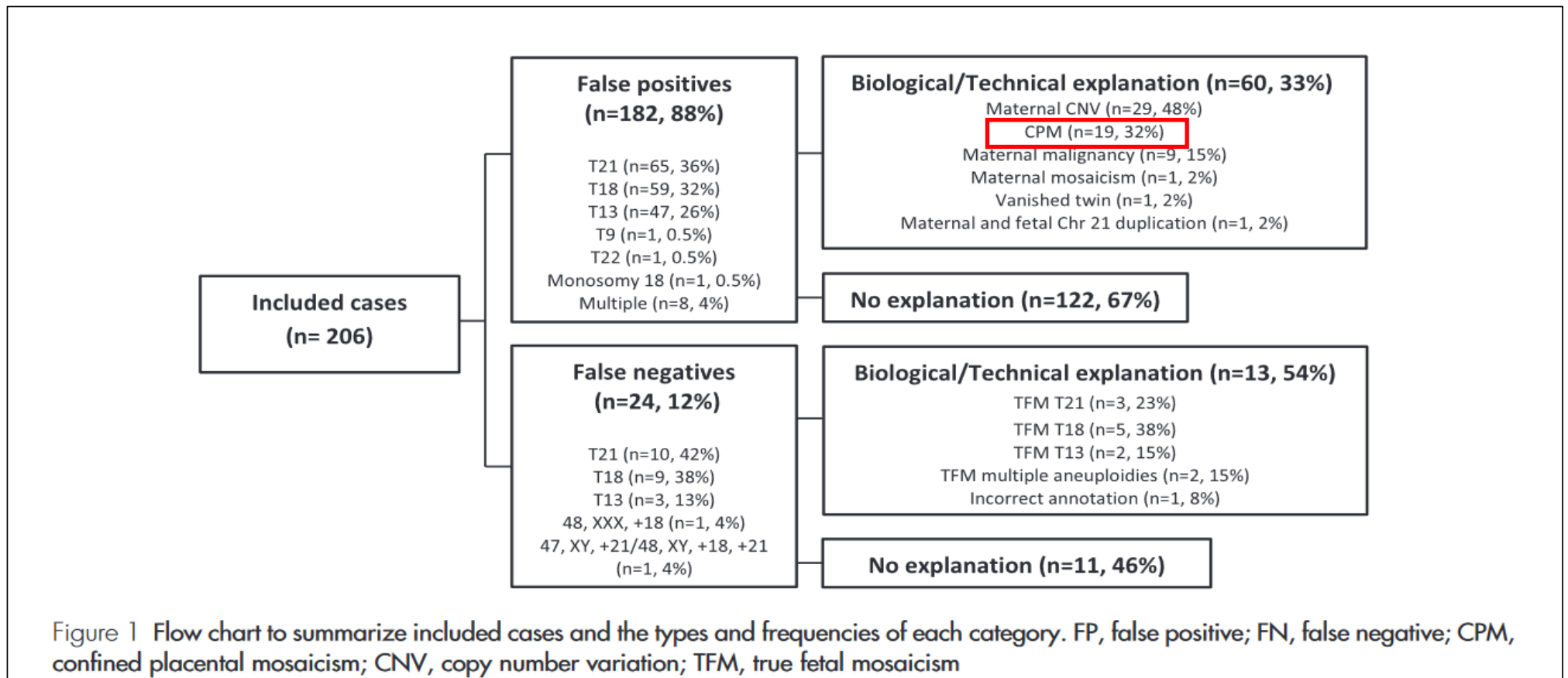


Figure 1 Flow chart to summarize included cases and the types and frequencies of each category. FP, false positive; FN, false negative; CPM, confined placental mosaicism; CNV, copy number variation; TFM, true fetal mosaicism

CASO CLINICO : NIPT alto rischio per Trisomia 13

CONSIDERAZIONI :

NIPT ad alto rischio:

Qual è la probabilità che il feto sia affetto ?

