

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...*

Annasilvia Pertusio,
Simona Bastonero, Ilaria Dusini, Eleonora Fornaciari
Andrea Sciarrone

SSD di Ecografia Ostetrica e Ginecologica
e Diagnosi Prenatale



Nella pratica clinica: esaminiamo insieme alcuni casi

- primigravida di 31 anni
 - anamnesi familiare e personale negative per entrambi i partner
 - assenza di consanguineità
- Invio SSD Ecografia 12 sett + 6 gg per riscontro allo screening di NT > 99° centile (7,8 mm)

➤ 13 settimane - ecografia di riferimento secondo LG SIEOG 2021

Organo/area anatomica	
Testa	presenza delle ossa del cranio; linea mediana; plessi corioidei all'interno dei ventricoli; visualizzazione di 3 spazi anecogeni della fossa cranica posteriore
Collo	aspetto normale
Viso	orbite*, ossa nasali*, profilo*
Colonna vertebrale	scansione longitudinale con cute sovrastante integra*
Torace	campi polmonari simmetrici, non masse, non soffusioni
Cuore	attività cardiaca ritmica; levocardia; presenza delle quattro camere simmetriche*; scansione 3 vasi e trachea*, entrambe al color o power Doppler
Addome	presenza dello stomaco nel quadrante superiore di sinistra, vescica*, reni*
Parete addominale	normale inserzione del cordone ombelicale
Arti	quattro arti ognuno composto da tre segmenti; presenza di mani e piedi con orientamento nella norma*

Gli elementi contrassegnati da asterisco (*) possono non essere sempre valutabili, anche in dipendenza di fattori come l'obesità materna, la presenza di miomi, la retroversione uterina, l'epoca gestazionale all'esecuzione dell'esame (soprattutto se prima delle 12 settimane+0 gg).

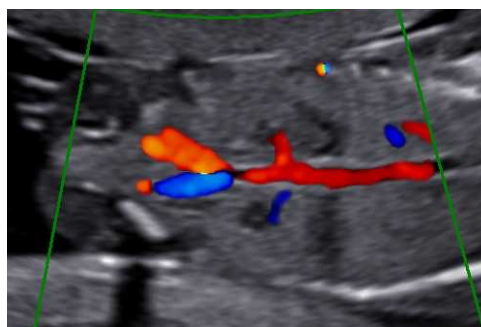


- conferma di NT ispessita 7,89 mm
- nessuna altra anomalia riscontrata



- 13 settimane - CVS
- 13-15 settimane consegna QF-PCR e Array-CGH normali

➤ 16 settimane - ecografia di riferimento

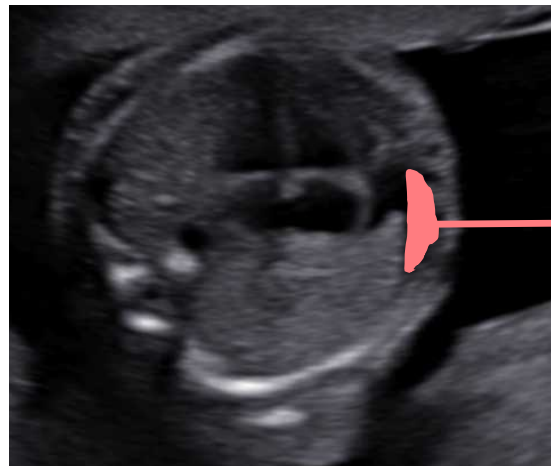
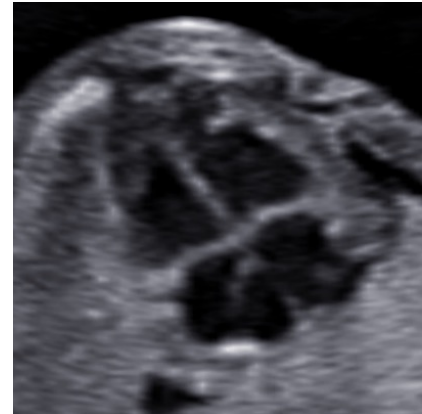
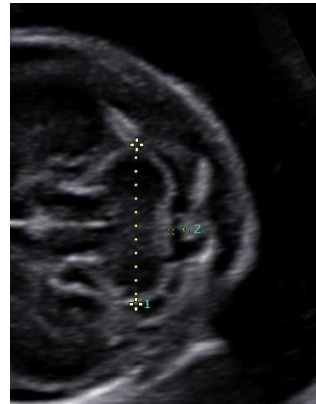


- plica nucale 4 mm
- nessuna anomalia riscontrata



➤ 19 settimane + 5 gg - ecografia di riferimento + ecocardiografia fetale

estremo cefalico $> 95^\circ$



Comparsa di modesta falda di
idrotorace destro



➤ **19 sett + 5 gg: comparsa di idrotorace → aggiornamento della consulenza genetica**

Proposta di indagine genetica per le patologie della via di trasduzione RAS-MAPK (RASopatie)

➤ **22 settimane: consegna esiti**

RIEPILOGO DEGLI ESAMI GENETICI ESEGUITI SUL CAMPIONE DI VILLI CORIALI

- Test rapido (QF-PCR) per aneuploidie dei cromosomi 13, 18 e 21: nella norma
- Esame cromosomico: 46,XX
- Analisi array-CGH[60K]: Nessuna variante identificata, arr(X,1-22)x2
- Pannello multigenico RASopatie: presenza in eterozigosi della variante patogenetica c.35G>C – p.(Gly12Ala) del gene HRAS. La variante è risultata assente nel campione di DNA della signora [REDACTED] e del signor [REDACTED]



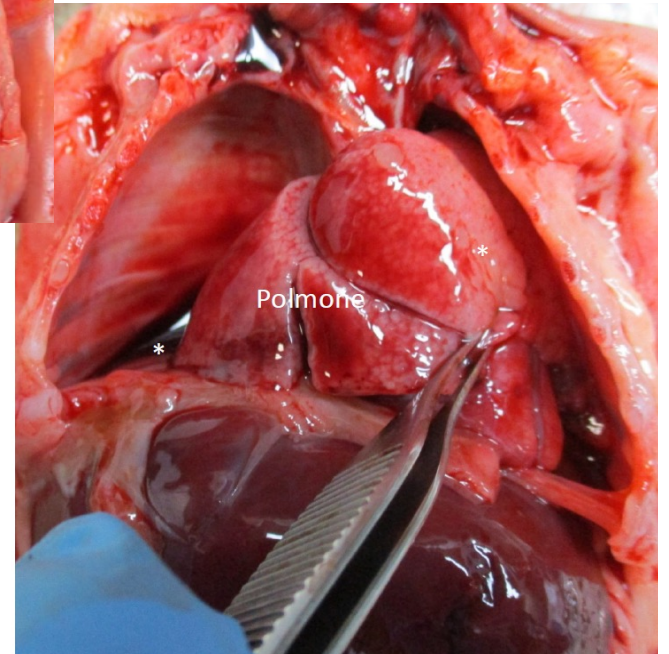
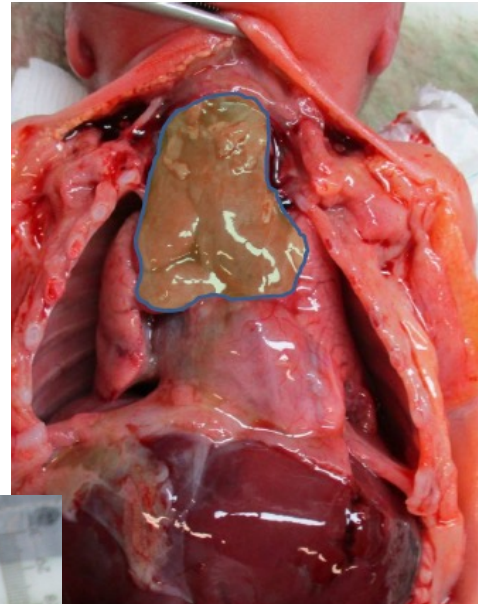
SINDROME DI COSTELLO

➤ **Interruzione della gravidanza a 22 settimane + 3 gg di epoca gestazionale**



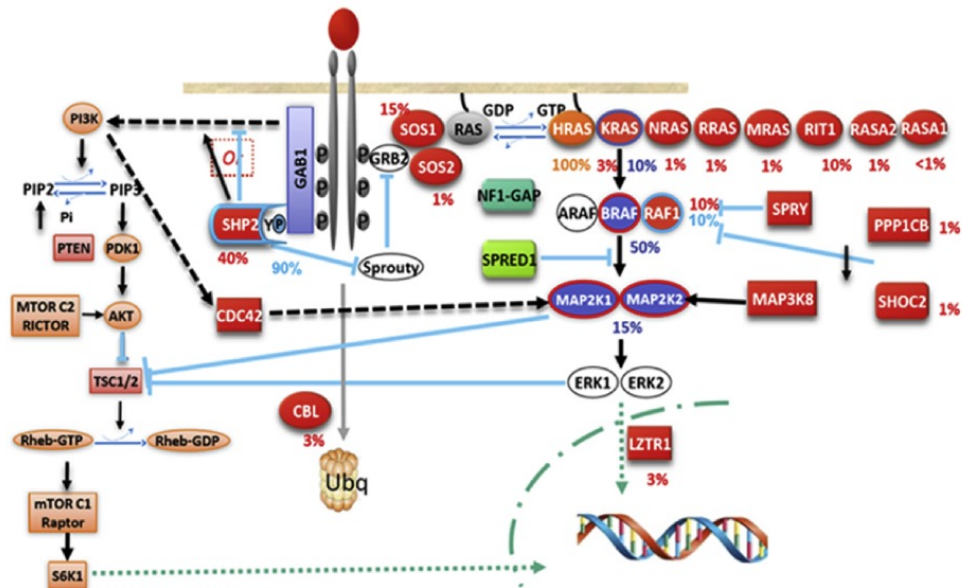
10° Corso A.O.G.O.I.
9° Turin IAN DONALD Course

TEST DI SCREENING E DI DIAGNOSI PRENATALE FRA PASSATO E FUTURO
PRENATAL SCREENING AND DIAGNOSTIC TESTS BETWEEN THE PAST AND THE FUTURE





Legius Neurofibromatosis Noonan CFC Costello NS-ML



Famiglia delle RASopatie: 1/700 – 1/1250 nati vivi

- Neurofibromatosi tipo 1 (NF1)
- Sindrome di Noonan (NS)
- Sindrome di Costello (CS)
- Sindrome cardio-facio-cutanea (CFCS)
- Sindrome del nevo sebaceo lineare

Fig. 2. Illustration of abnormalities along the RAS/MAKP pathway that may lead to different « RASopathies ». (Reproduced and modified with permission of Professor A. Verloes, Robert Debre Hospital, Paris, France).



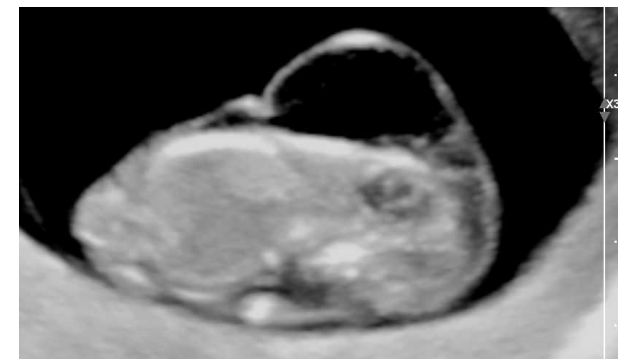
SINDROME DI NOONAN: INCIDENZA E DIAGNOSI PRENATALE

- ✓ autosomica dominante / sporadica
- ✓ più frequente malattia monogenica nei feti con NT ispessita e CMA normale (6-10%)
- ✓ l'incidenza aumenta all'aumentare dello spessore della NT (16% dei feti euploidi con igroma cistico)

- ✓ **NT aumentata** : 11 %
 - > 3 - < 3,5 mm 0%
 - ≥ 3,5 mm 9%
 - > 6 mm 20%
- ✓ **Igroma cistico**: 15%
- ✓ **Plica nucale ispessita**: 21%
- ✓ **Anomalie linfatiche** 11%
- ✓ **Idrope fetale** 19%
 - ✓ 1 trimestre: 23%
 - ✓ Persistente: 77%
- ✓ **Versamento pleurico / ascite**: 17%
- ✓ **Malformazioni cardiache**: 23%
 - ✓ Cardiomiopatia ipertrofica + altre anomalie cardiache: 46%
- ✓ **Polidramnios**: 17%
- ✓ **Anomalie renali**: 15%
- ✓ **Femore corto**: 5%
- ✓ **Macrosomia**: 4%

312 feti con CMA /
cariotipo normale

Scott, 2021





QUALE GESTIONE DEL FETO CON NT AUMENTATA IN ASSENZA DI ANOMALIE ECOGRAFICHE?



Fetal exome sequencing for isolated increased nuchal translucency: should we be doing it?

R Mellis,^{a,b} RY Eberhardt,^c SJ Hamilton,^d The PAGE Consortium, DJ McMullan,^d MD Kilby,^{e,f}
ER Maher,^{g,h} ME Hurles,^c JL Giordano,ⁱ V Aggarwal,^j DB Goldstein,^k RJ Wapner,ⁱ LS Chitty^{a,b}

2021

Table 3. Number of diagnostic variants identified by trio ES in relation to size of isolated NT at presentation

NT (mm)	Number of cases	Diagnostic variants detected (%)
3.5–4.4	63	1 (1.6)
4.5–5.4	42	6 (14.2)
5.5–6.4	22	2 (9.1)
6.5–7.4	11	2 (18.2)
≥7.5	14	4 (28.6)
Not specified	/	1 (14.3)
Total	159	16 (10.1)



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



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Gruppo di Interesse Speciale Scientifico
(G.I.S.S.)

Diagnosi Prenatale Non Invasiva e Invasiva

La translucenza nucale aumentata, oltre ad anomalie cromosomiche, si associa ad un rischio aumentato di sindromi genetiche e di anomalie congenite fetali, in particolare ad anomalie congenite cardiache. Il rischio di patologia aumenta all'aumentare dello spessore della translucenza nucale. Per questo motivo, Linee Guida di alta qualità, nel caso di translucenza nucale >99°percentile (>3,5 mm) raccomandano l'esecuzione di consulenza genetica e di diagnosi prenatale invasiva con tecniche di CMA (Chromosomal Microarray Analysis) (SOCG-CCMG 2017; raccomandazione II-2A; Linea Guida di alta qualità) (KSMFM 2021; Level 2++; Grade A; Linea Guida di alta qualità). Nel caso di translucenza nucale >3,5 mm e analisi del cariotipo/CMA negativi e in presenza di altri segni ecografici per le RASopatie, è indicata la ricerca di mutazioni genetiche per le RASopatie (SIGU-SIEOG 2017).



SIGU

Società Italiana di Genetica Umana

SIEOG

SOCIETÀ ITALIANA DI ECOGRAFIA OSTETRICA E GINECOLOGICA
E METODOLOGIE BIOFISICHE

SEGRETERIA PERMANENTE E TESORERIA: Via dei Sabelli, 25 ROMA - TEL/FAX 06-6988142 - Tel. 06/6751119 - C/F postale N. 2007009

**Uso appropriato delle tecniche di CMA
(Chromosomal Microarray Analysis) nella
diagnosi prenatale**

NT aumentata al 1 trimestre

1. I dati della letteratura sull'utilizzo della CMA nei feti con NT ispessita non sono univoci
2. L'incidenza di CNV nei feti con NT ispessita è più bassa rispetto ai feti con anomalie strutturali
3. In feti con NT ispessita e cariotipo normale, l'incidenza di CNV è del 5%
4. La coesistenza di NT ispessita e anomalie strutturali porta il rischio di CNV al 7%
5. L'attuale indicazione è di eseguire l'ArrayCGH in feti con NT $\geq 3,5$ mm in presenza di cariotipo normale ovvero dopo l'esclusione delle principali trisomie mediante i test rapidi

RASopatie:

- ✓ in presenza di NT aumentata e altri segni suggestivi di RASopatia, con cariotipo e CMA normali, è indicata l'analisi molecolare dei geni associati alle RASopatie, rischio di positività 17%
- ✓ In presenza di NT aumentata isolata, in assenza di altri segni suggestivi, la ricerca delle RASopatie (dopo cariotipo e CMA) è attualmente controversa, rischio di positività 2%



ARTICLE

When to test fetuses for RASopathies? Proposition from a systematic analysis of 352 multicenter cases and a postnatal cohort

Alexandra Scott¹✉, Niccolò Di Giosaffatte², Valentina Pinna², Paola Daniele², Sara Corno³, Valentina D'Ambrosio³, Elena Andreucci⁴, Annabella Marozza⁵, Fabio Sirchia⁶, Giada Tortora⁷, Daniela Mangiameli⁸, Chiara Di Marco⁹, Maria Romagnoli¹⁰, Ilaria Donati¹¹, Andrea Zonta¹², Enrico Grosso¹², Valeria Giorgia Naretto¹², Gioia Mastromoro¹³, Paolo Versacci¹⁴, Francesca Pantaleoni¹⁵, Francesca Clementina Radio¹⁵, Tommaso Mazza¹⁶, Giuseppe Damante¹⁷, Laura Papi⁸, Teresa Mattina⁸, Antonella Giacotti³, Antonio Pizzuti¹³, Anne-Marie Laberge¹, Marco Tartaglia^{15,18}✉, Marie-Ange Delrue^{1,18} and Alessandro De Luca^{2,18}✉

- I rilievi ecografici più significativi per la diagnosi di RASopatie sono:
 - Cardiomiopatia ipertrofica con o senza altre anomalie cardiache
 - idrotorace
 - Idrope fetale
 - Igroma cistico in associazione con altre anomalie / igroma cistico persistente
- Il riscontro di NT ≥ 3.5 mm isolata non giustifica lo studio delle RASopatie (potere diagnostico molto basso)
- L'elevata incidenza di RASopatie nei feti con NT > 6 mm isolata e CMA normale potrebbe giustificare lo studio delle RASopatie anche in assenza di altri segni ecografici

Scott, 2021



Nella pratica clinica: esaminiamo insieme alcuni casi

Perinatal Features of the RASopathies: Noonan Syndrome, Cardiofaciocutaneous Syndrome and Costello Syndrome

Angela Myers,¹ Jonathan A. Bernstein,¹ Marie-Luise Brennan,¹ Cynthia C. Jamie Fisher,³ Margaret Homeyer,² Melanie A. Manning,¹ Eric A. Muller,¹ Laurie H. Seaver,^{5,6} Susan R. Hintz,⁷ and Louanne Hudgins^{1*}

NT ispesita:

- 53 % delle Sindromi di Noonan
- 69% delle Sindromi di Costello
- 14 % delle CFC

TABLE II. Findings in Costello Syndrome: Current and Literature Cohorts

Number of Patients	Current 3	Literature 94	Total 97
PRENATAL FINDINGS			
Congenital Heart Defect	1/3 [33%] ^a	1/1 [100%]	2/4 [50%]
Arrhythmia	0/3 [0%]	6/14 [43%]	6/17 [35%]
Fetal abdominal circumference >90th centile	2/3 [67%]	3/3 [100%]	5/6 [83%]
Small or absent stomach	2/3 [67%]	3/3 [100%]	5/6 [83%]
Long bones <5th centile	1/3 [33%]	1/3 [33%]	2/6 [33%]
Lymphatic dysplasia	2/3 [67%] ^b	9/13 [69%]	11/16 [69%]
OFC >90th centile	2/3 [67%]	2/7 [29%]	4/10 [40%]
Polyhydramnios	2/3 [67%]	69/94 [75%]	71/97 [73%]
Renal anomaly	2/3 [67%] ^c	3/3 [100%]	5/6 [83%]
NEONATAL FEATURES			
Birth weight >90th centile	1/3 [33%]	27/45 [60%]	28/48 [58%]
Birth OFC >90th centile	2/3 [66%]	23/45 [51%]	25/48 [52%]
Congenital Heart Defect	2/3 [67%] ^d	21/45 [47%]	23/48 [48%]
Arrhythmia	3/3 [100%] ^e	18/45 [40%]	21/48 [44%]
Feeding difficulty	3/3 [100%]	33/45 [73%]	36/48 [75%]
Hypoglycemia	2/3 [67%]	6/15 [40%]	8/18 [44%]
Hypotonia	3/3 [100%]	3/3 [100%]	6/6 [100%]
Laryngomalacia	1/3 [33%]	1/3 [33%]	2/6 [33%]
Respiratory distress	2/3 [67%]	17/27 [63%]	19/30 [63%]
Lymphatic dysplasia	3/3 [100%]	3/5 [60%]	4/8 [50%]
Preterm Delivery [<37 weeks EGA]	2/3 [33%]	17/45 [38%]	19/48 [40%]
Renal anomaly	1/3 [33%]	4/7 [57%]	5/10 [50%]

^aHypertrophic cardiomyopathy (1).

^bEffusions, ascites, skin edema (2).

^cEchogenic kidneys (2).

^dHypertrophic cardiomyopathy (1), other (1).

^eEctopic atrial tachycardia and PACs/PVCs (3).