



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

10°

DIRETTORE DEL CORSO  
Elsa Viora - Torino

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

*Simona Sdei  
Marco Carosso*

SSD di Ecografia Ostetrica e Ginecologica  
e Diagnosi Prenatale



# Caso clinico – *discordanza cfDNA e cariotipo*

## DATI ANAMNESTICI

- Gravidanza singola spontanea
- 32 aa, ricerca prole da 2 anni, p0000, obesità I classe
- Anamnesi della coppia silente, non consanguineità con il partner

## SCREENING

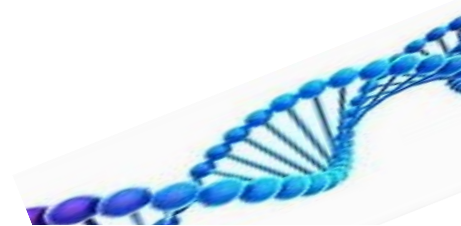
**NIPT (frazione fetale 8%) con riscontro di rischio aumentato di duplicazione interstiziale del cr.1**



# Caso clinico – *discordanza cfDNA e cariotipo*

## ESITO DELLA CONSULENZA GENETICA

- 1** E' stata condivisa con la coppia la difficoltà di fornire una stima accurata delle probabilità che nel feto sia realmente presente la duplicazione ipotizzata tenuto conto dei dati limitati in letteratura, e anche della minore frequenza di queste anomalie rispetto alle trisomie.
- 2** Tale risultato potrebbe costituire un falso positivo, ad esempio per la presenza di un'anomalia confinata alla placenta (mosaicismo placentare)
- 3** Si rende quindi utile l'esecuzione di diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi) per programmare gli esami diagnostici e in particolare:
  - Test rapido per le aneuploidie dei cromosomi 13,18 e 21
  - Array - CGH

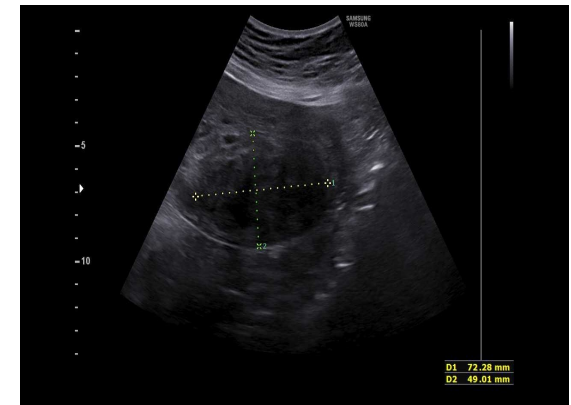
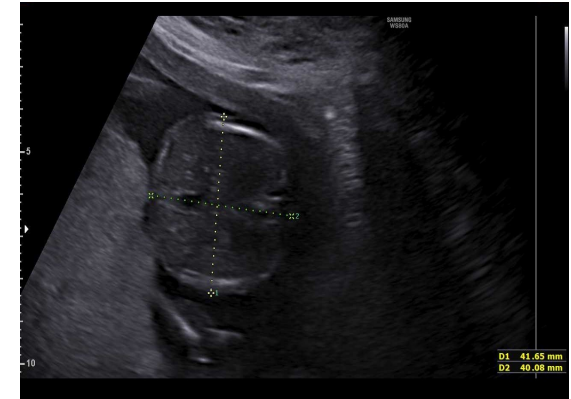
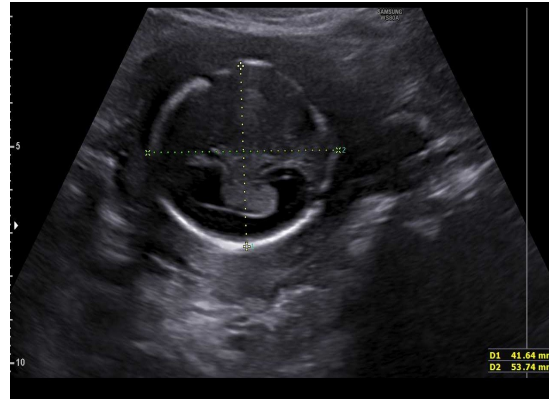


# Caso clinico – *discordanza cfDNA e cariotipo*

**AMNIOCENTESI 17 SETTIMANE + 4**

**DATA ESAME: 28/12/2023**

- Valori biometrici nella norma per epoca gestazionale
- Richiesti QF-PCR e Array-CGH
- Segnalato mioma laterale sinistro di 72 x 49 mm



# Caso clinico – discordanza cfDNA e cariotipo

Paziente ricoverata a 18 settimane + 5 per minaccia d'aborto (cervicometria 4 mm).

Durante il ricovero avviene la rottura spontanea delle membrane con rialzo degli indici di flogosi nonostante la terapia antibiotica e riscontro di anidramnios

**Esito QF-PCR e Array-CGH nella norma**

## CONSULENZA GENETICA POST DIAGNOSI INVASIVA

- 1** Il rischio di patologia feto – neonatale per la gravidanza in corso è da ritenersi non aumentato significativamente rispetto al rischio della popolazione generale.
- 2** Le indagini eseguite non consentono di escludere la presenza di una duplicazione coinvolgente il cromosoma 1 presente esclusivamente nel tessuto placentare (mosaicismo placentare)



# Caso clinico – *discordanza cfDNA e cariotipo*

Durante il ricovero si riscontra in successive ecografie quadro di anidramnios con indici di flogosi persistentemente alterati.

In considerazione del quadro clinico si effettua adeguato counseling e consulenza psicologica, e la coppia, consapevole dei rischi materni e fetali, decide per interruzione di gravidanza.

Esame autoptico fetale attualmente in corso



# Cause di discordanza NIPT - DPI

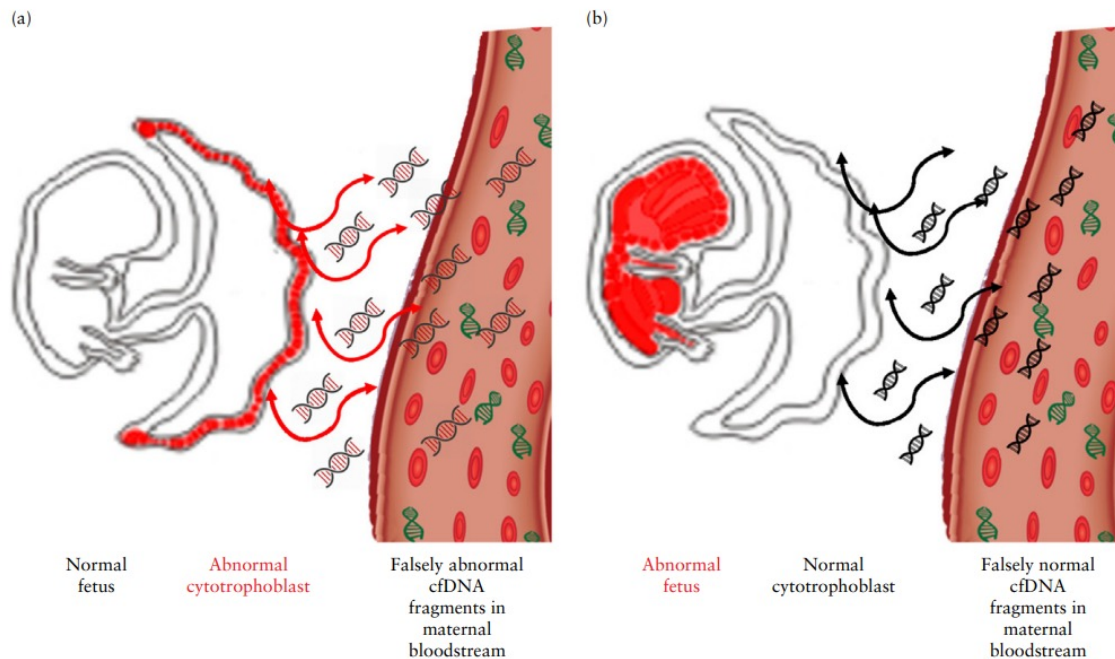


Figure 1 Schematic representation of the two opposing cytogenetic constitutions of the fetoplacental compartments that can potentially result in false-positive (a) and false-negative (b) results on cell-free DNA (cfDNA) testing. (a) Confined placental mosaicism Types 1 and 3, in which the genetic constitution of the fetus is normal but the cytotrophoblast is abnormal, resulting in falsely abnormal cfDNA fragments in the maternal bloodstream. (b) True fetal mosaicism Type 5, in which the genetic constitution of the fetus is abnormal and the cytotrophoblast is normal, resulting in falsely normal cfDNA fragments in the maternal bloodstream.

## CAUSE FETALI:

- Bassa frazione fetale
- Mosaicismo fetto-placentare
- Vanishing Twin

## CAUSE MATERNE:

- Neoplasie maligne
- Trasfusioni/ trapianti materni
- Anomalie cromosomiche materne

# NIPT e ricerca di trisomie rare – quale utilità clinica

Systematic Reviews

ajog.org

## The predictive value of prenatal cell-free DNA testing for rare autosomal trisomies: a systematic review and meta-analysis

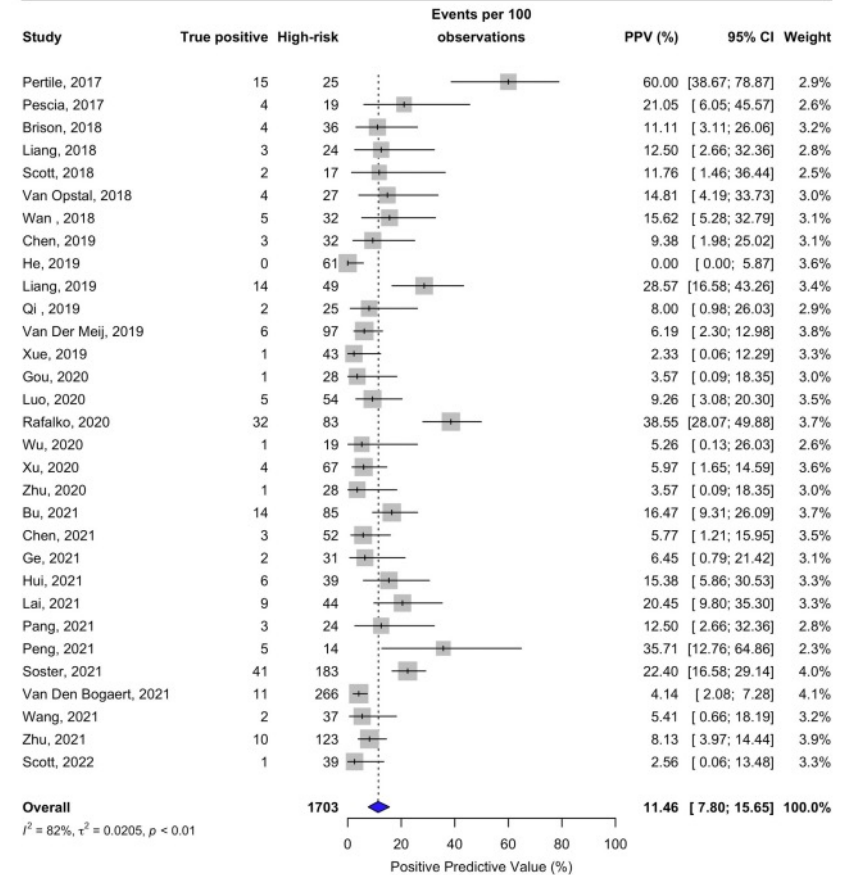
Melissa L. Acreman, MBBS; Sofia Bussolaro, MD; Yvette C. Raymond, MA; Ilaria Fantasia, PhD; Daniel L. Rolnik, PhD; Fabricio Da Silva Costa, PhD



2023

**CONCLUSION:** The positive predictive value of cell-free DNA in diagnosing rare autosomal trisomies is approximately 11%. Clinicians should provide this information when offering cell-free DNA for screening of conditions outside of common autosomal trisomies.

**FIGURE 3**  
Forest plot of individual and pooled PPVs for RAT detection





# Concordanza NIPT – DPI – la nostra esperienza

2022	NIPT	DPI	Esito
1	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
2	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
3	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
4	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
5	Aumentato rischio 45 X0 (gravidanza da ovodonazione)	Mosaicismo trisomia X – monosomia X	Parto a termine
6	Aumentato rischio trisomia 21 in gravidanza gemellare	Amniocentesi positiva tr. 21 in un gemello	Fetoriduzione
7	Assetto XYY	Amniocentesi positiva	ITG
8	Assetto XYY	Amniocentesi positiva	ITG
9	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	Parto a termine
10	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
11	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
12	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
13	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
14	Aumentato rischio trisomia 18	Amniocentesi positiva	ITG

2022	NIPT	DPI	Esito
15	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
16	Assetto XYY	Amniocentesi positiva	Parto a termine
17	Aumentato rischio trisomia 14	Amniocentesi positiva	ITG
18	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
19	Assetto XXX	Amniocentesi positiva	Parto a termine
20	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
21	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
22	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
23	Aumentato rischio trisomia 4	Amniocentesi positiva	Parto a termine
24	Aumentato rischio monosomia X	Amniocentesi positiva	Parto a termine
25	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
26	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
27	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	Parto a termine
28	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG

# Concordanza NIPT – DPI – la nostra esperienza

2023	NIPT	DPI	Esito
1	Assetto XXY	Amniocentesi positiva	Gravidanza in evoluzione
2	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
3	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi negativa	ITG
4	Aumentato rischio trisomia 21 in gravidanza gemellare	Amniocentesi positiva per un gemello	ITG selettiva
5	Aumentato rischio trisomia 18	Amniocentesi positiva	ITG
6	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
7	Assetto XXY	Amniocentesi positiva	Parto a termine
8	Aumentato rischio trisomia 13	Isodisomia cromosoma 13	Gravidanza in evoluzione
9	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
10	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi negativa	ITG
11	Assetto XXY	Amniocentesi positiva	ITG
12	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
13	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG

2023	NIPT	DPI	Esito
14	Assetto XYY	Amniocentesi positiva	Parto a termine
15	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
16	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
17	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
18	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
19	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
20	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
21	Aumentato rischio trisomia 18	Amniocentesi positiva	ITG
22	Aumentato rischio trisomia 21	Villocentesi positiva	ITG
23	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
24	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
25	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
26	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
27	Aumentato rischio trisomia 21	Amniocentesi positiva	ITG
28	Delezione cromosoma 18	Amniocentesi positiva	ITG
29	Delezione del cromosoma 17	Amniocentesi positiva	ITG

# Discordanza NIPT – DPI – la nostra esperienza

2022	NIPT	DPI	Esito
1	Microdelezione cromosoma 7	Traslocazione bilanciata 13 - 14	Parto a termine
2	Rischio aumentato trisomia 21	Amniocentesi negativa	Parto a termine
3	Rischio aumentato monosomia X	Amniocentesi negativa	Parto a termine
4	Rischio aumentato trisomia 13	Amniocentesi negativa	p.- PROM post amniocentesi
5	Microdelezione cromosoma 2	Amniocentesi negativa	Parto a termine
6	Microduplicazione cromosoma 9	Amniocentesi negativa	Parto a termine
7	Aumentato rischio monosomia X	Amniocentesi negativa	p PROM post amniocentesi
8	Microdelezione cromosoma 22	Amniocentesi negativa	ITG per malformazione fetale (micrognazia, ipoplasia piede destro)
9	Aumentato rischio trisomia 13	Amniocentesi negativa	Parto a termine
10	Microdelezione cromosoma 16	Amniocentesi negativa	Parto a termine

# Discordanza NIPT – DPI – la nostra esperienza

2023	NIPT	DPI	Esito
1	Microduplicazione cromosoma 1	Amniocentesi negativa	P-PROM post amniocentesi e aborto
2	Rischio aumentato trisomia 13	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
3	Microdelezione cromosoma 1 e microdelezione cromosoma 7	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
4	Microduplicazione cromosoma 16	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
5	Rischio aumentato trisomia 15 e 20	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
6	Aumentato rischio monosomia X	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
7	Microdelezione cromosoma 1, microduplicazione cromosoma 7 e 11	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
8	Aumentato rischio trisomia 18	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
9	Microdelezione cromosoma 1 e cromosoma 7 e assetto XYY	Amniocentesi negativa	Parto a termine
10	Aumentato rischio monosomia X	Amniocentesi negativa	Parto a termine

2023	NIPT	DPI	Esito
11	Aumentato rischio trisomia 7	Amniocentesi negativa	Parto a termine
12	Aumentato rischio trisomia 12	Amniocentesi negativa	Parto a termine
13	Aumentato rischio mutazione gene COL2A1	Amniocentesi negativa	Parto a termine
14	Aumentato rischio trisomia 2	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
15	Aumentato rischio trisomia 3	Amniocentesi negativa	Parto a termine
16	Assetto XYY	Amniocentesi negativa	Parto a termine
17	Microdelezione cromosoma 7	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
18	Microdelezione cromosoma 10	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
19	Microdelezione cromosoma 15	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
20	Aumentato rischio trisomia 22	Amniocentesi negativa	P-PROM post amniocentesi e aborto
21	Aumentato rischio trisomia 8	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
22	Microdelezione cromosoma 16	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione
23	Microdelezione cromosoma 2	Amniocentesi negativa	Gravidanza in evoluzione

# NIPT – DPI – la nostra esperienza (valore predittivo positivo)

Anomalia rilevata	Casi NIPT ad alto rischio	DPI positiva	VPP
Trisomia 21	40	39	97,5 %
Trisomia 18	4	3	75 %
Trisomia 13	4	1	15%
Aneuploidie cromosomi sessuali	15	10	66,6 %
Trisomie rare – microdelezioni e microduplicazioni cromosomiche	26	4	15,2 %

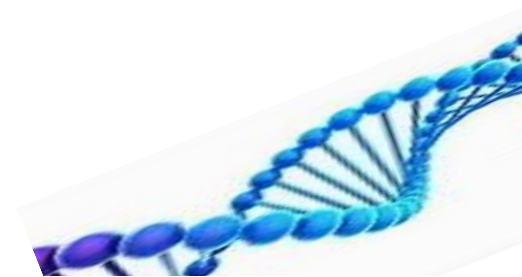


## TAKE HOME MESSAGES:

Il **counseling** è fondamentale per la scelta della donna:

- Valutare sempre l'**anamnesi riproduttiva** della coppia
- Considerare il **valore predittivo positivo e negativo** del NIPT (↑ per le anomalie cromosomiche più comuni)
- Considerare che la **DPI** ha comunque un certo **rischio di aborto**

I Test «estesi» sono un **costo e uno spreco di risorse** ?



**Grazie  
dell'attenzione!**

