

## PANORAMA™

### Il test prenatale non invasivo più preciso per le trisomie 13, 18, 21 e la monosomia X eseguito su sangue materno

#### ■ Autore

Dr ès sciences Pierre-Alain Menoud  
Specialista FAMH in genetica

#### ■ Introduzione

Il test prenatale non invasivo (TPNI) "Panorama™" è un esame che permette di diagnosticare trisomie 13, 18, 21 nonché monosomie e triploidie (un feto su 1,000 alla 10a settimana risulta positivo a una triploidia, il che può causare complicanze importanti per la futura madre<sup>1,2,3,4</sup>). Il TPNI è un esame di nuova generazione che garantisce la maggiore sensibilità e specificità attualmente disponibile sul mercato svizzero ed europeo, ma soprattutto il valore predittivo positivo più elevato nell'ambito dei diversi TPNI oggi utilizzati.

Il TPNI si basa sul DNA fetale che circola liberamente nel sangue materno (si veda schema). In effetti, non molto tempo dopo l'impianto dello zigote nell'utero, nel sangue materno è già presente il DNA fetale. Benché questa scoperta sia stata pubblicata già nel 1997<sup>(5)</sup>, la sua applicazione nell'ambito dell'analisi prenatale delle trisomie cromosomiche si è resa possibile solo di recente, grazie alle nuove tecnologie messe a punto dai sequenziatori di nuova generazione (NGS).

Il vantaggio di questo test non invasivo è l'assenza di pericoli per il feto rispetto al rischio di perdita fetale dello 0,5 - 1,0% insito nell'amniocentesi e nella villocentesi.

Al fine di offrire un test della massima affidabilità, Natera ha deciso di sottoporlo a un ampio processo di validazione e di non commercializzarlo prematuramente. Oltre mille casi sono serviti per validare l'unico metodo basato sull'analisi di 20,000 polimorfismi. L'algoritmo NATUS fornisce risultati superiori a quelli ottenuti con i test attualmente disponibili in Svizzera in termini di precisione, sensibilità e specificità.

#### ■ A chi è destinato?

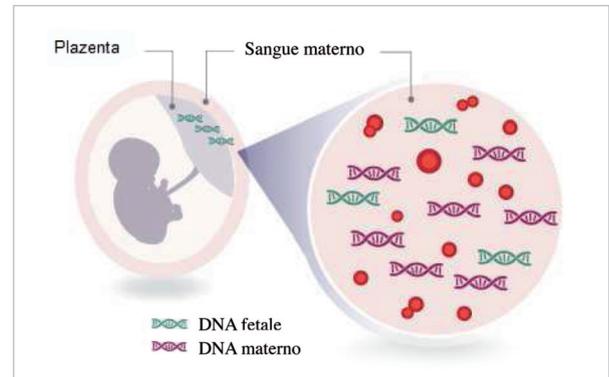
Secondo la raccomandazione della Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia (26 aprile 2013) e le organizzazioni mantello SSGM e ASSM, il test prenatale non invasivo (TPNI) non dovrebbe essere proposto in priorità alle donne in stato di gravidanza con un rischio di trisomia elevato.

Dopo lo screening del primo trimestre, le pazienti ad alto rischio (il 5% della popolazione sottoposta a test) devono beneficiare di una consulenza genetica dettagliata che le informi dei benefici, dei limiti e dei costi del TPNI. Questo test può essere eseguito solo previa sottoscrizione del consenso informato da parte della paziente e compilazione del formulario specifico che si trova nel kit di prelievo. Possiamo proporvi un consulente genetico che discuterà con la paziente l'esito del test ed eventualmente l'evoluzione della gravidanza.

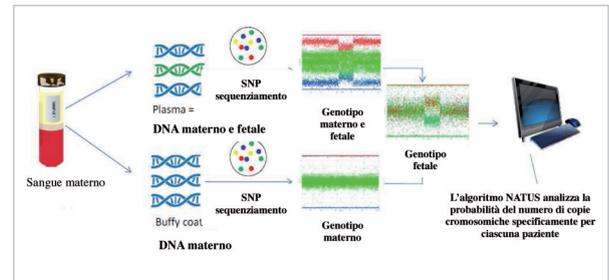
Qualora una donna in stato di gravidanza venga considerata a rischio (ad es. età materna avanzata), il prelievo può essere effettuato a partire dalla 9a settimana di amenorrea in modo da avere un risultato precoce. Il TPNI non sostituisce tuttavia lo screening classico del primo trimestre. Un risultato compreso tra 1:50 e 1:380, se la traslucenza nucale non è superiore a 2,5 mm, rappresenta una buona indicazione per un test Panorama™.

Il test Panorama™ è stato altresì valutato in cieco su donne a basso rischio con risultati identici a quelli ottenuti in donne appartenenti al gruppo a rischio (sensibilità >99 %, specificità ≥99,9%).

#### ■ Fig. 1: Il DNA fetale che circola liberamente nel sangue materno proviene principalmente dalla placenta



#### ■ Fig. 2: Processo e metodo del test Panorama™



#### ■ A chi non è destinato?

Il test Panorama™ non deve essere prescritto nei casi riportati di seguito:

- In caso di gravidanza gemellare o plurigemellare
- Se durante un'ecografia è stata diagnosticata una malformazione importante (può trattarsi di un riassetto cromosomico o di una malformazione riconducibile a problemi non legati alle trisomie)
- Se il test effettuato nel primo trimestre è confermato dall'ecografia
- Se il feto è il risultato di una donazione di ovulo
- Se la paziente si è sottoposta a un trapianto di midollo osseo

#### ■ Limiti

Analogamente a tutti i TPNI, il test Panorama™ non sostituisce l'ecografia del primo trimestre che consente di sospettare altre anomalie cromosomiche e di individuare malformazioni fetali non legate a un'anomalia cromosomica. Nonostante una percentuale molto ridotta di falsi positivi, si consiglia espressamente di verificare l'esito del TPNI attraverso un'amniocentesi o una villocentesi prima di prendere qualsiasi decisione in merito al futuro della gravidanza. In effetti, in meno dello 0,01% dei casi un mosaicismo confinato alla placenta potrebbe fornire un falso positivo. Il test Panorama™ permette di misurare il rischio in funzione dell'età e dei risultati dell'esame. Così, tutti i casi sono trattati individualmente e permettono alla paziente di prendere la giusta decisione sulla base del contesto clinico complessivo.



■ **1. Tabella: sintesi comparativa che pone a confronto le varie possibilità di TPNI offerte attualmente in Svizzera**

		Test X (Concorrenza)	Test Y (Concorrenza)	Panorama™ (Unilabs / Natera)
Settimana di gestazione Percentuale DNA fetale / materno richiesta		Dalla 9a settimana ≥4 %	Dalla 10a settimana Sconosciuto	Dalla 9a settimana ≥ 3,8% (se il padre fornisce il proprio DNA)
Gruppo a rischio accettato		Alto e medio rischio	Sconosciuto	Alto e basso rischio
Trisomia 21 (sindrome di Down)	Sensibilità Specificità Falsi positivi	>99 % Sconosciuto Sconosciuto	>99 % Sconosciuto 0 %	>99 % >99 % 0 %
Trisomia 18 (sindrome di Edwards)	Sensibilità Specificità Falsi positivi	>99 % Sconosciuto Sconosciuto	95,8% Sconosciuto 0 %	>99 % >99 % 0 %
Trisomia 13 (sindrome di Patau)	Sensibilità Specificità Falsi positivi	>99 % Sconosciuto Sconosciuto	>99 % Sconosciuto 0 %	>99 % 99,9 % 0 %
45,X (sindrome di Turner)	Sensibilità Specificità Falsi positivi	Sconosciuto Sconosciuto Sconosciuto	>99 % Sconosciuto 0 %	>92 % >99 % 0 %
Triploidia	Sensibilità Specificità Falsi positivi	No	No	>99 % >99 % 0 %
Tempi di risposta		10 giorni	14 giorni	7-10 giorni lavorativi
Percentuale di risultati non validi per mancanza di DNA fetale		0,6%	Sconosciuto	5,7% compreso 45,X
Risultato		Positivo o negativo	Positivo o negativo	Livello di rischio: alto / basso specifico a ciascuna paziente
Validazione clinica e riferimenti		Studio su 808 campioni (in stampa)	Studio su 276 campioni (7), (8)	Studi su 1,545 campioni (5), (6)
Metodo di individuazione		Sequenziamento - conteggio	Sequenziamento - conteggio	Sequenziamento - SNP (permette di differenziare tra il DNA materno e paterno)

Dati al 13/11/2013

■ **Prelievi**

Per garantire la stabilità dei campioni, è necessario utilizzare il kit speciale messo a disposizione gratuitamente.

Per quanto possibile, la paziente deve essere a digiuno e il prelievo deve essere effettuato al mattino.

■ **Riferimenti**

- 1) Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 1995;10:356-67.
- 2) Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, Kuller JA, Patil S, Williamson RA. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. Obstet Gynecol 1997;90:884-8.
- 3) Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinis FJ, Foskett M, Newlands ES et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet. 2000 Jul 1;356(9223):36-9.
- 4) Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet 2010;376:717-29.
- 5) Zimmermann et al., Prenat. Diag. 2012, 32, 1-9
- 6) Nicolaides et al., Prenat. Diag. 2013, 33, 1-5
- 7) Bulletin des médecins suisses 2012, vol 93 (48):1782
- 8) Guex et al., Prenat. Diag. 2013, 33, 1-4

■ **Contatti**

Dr.ssa Lorena Miele  
Specialista FAMH in genetica medica

091 960 73 73

■ **Redazione**

Dr.ssa Lorena Miele  
Specialista FAMH in genetica medica