

## MODULO DI RICHIESTA ESAME PRENATALEASY

### MEDICO / CENTRO INVIANTE



Nome / Timbro



### DATI DELLA GESTANTE

Prot. No.: \_\_\_\_\_ (uso interno)  
Nome \_\_\_\_\_  
Cognome \_\_\_\_\_  
Data di nascita \_\_\_\_\_ Luogo di nascita \_\_\_\_\_  
Codice Fiscale: \_\_\_\_\_  
Indirizzo \_\_\_\_\_  
CAP: \_\_\_\_\_ Città: \_\_\_\_\_  
Telefono: \_\_\_\_\_ Data del prelievo: \_\_\_\_\_  
Si tratta di un secondo prelievo?  SI;  NO

### DATI GRAVIDANZA

Settimana di gravidanza \_\_\_\_\_ + giorni \_\_\_\_\_  
Età gestazionale determinata mediante:  
 Ecografia;  Ultime Mestruazioni;  Trattamento PMA  
Gravidanza gemellare?  NO  SI; ( Monocoriale;  Bicoriale)  
Gravidanza da procreazione assistita?  NO;  SI  
Ginecologo di fiducia: \_\_\_\_\_  
Indirizzo e Città: \_\_\_\_\_  
Telefono: \_\_\_\_\_  
E-mail: \_\_\_\_\_

### INDICAZIONE ALL'ESAME

Età Materna Avanzata;  Ansietà  
 Anomalie fetali o riscontri ecografici patologici/dubbi:  
Tipo riscontro ecografico: \_\_\_\_\_  
 Precedente gravidanza con aneuploidia  
 Screening 1<sup>a</sup> trimestre (Bi-Test) positivo  
 Altro \_\_\_\_\_  Nessuna specifica indicazione  
La gestante sta assumendo farmaci?  SI  NO  
 Indicare nome farmaco: \_\_\_\_\_

#### Richiesta di esami aggiuntivi (opzionali):

Cariotipo su sangue periferico partner Femminile  
 Pannello malattie genetiche partner Femminile (Fibrosi Cistica 34 mut. + Sordità Ereditaria + Atrofia Muscolare Spinale (SMA) + X-Fragile)  
 Altro: \_\_\_\_\_

### TIPO DI TEST DA ESEGUIRE

PrenatalEASY<sup>®</sup> 3 (esame non invasivo per la ricerca di aneuploidie sui cromosomi 21, 18 e 13)  
 PrenatalEASY<sup>®</sup> 5 (esame non invasivo per la ricerca di aneuploidie sui cromosomi 21, 18, 13, X e Y) \*(non si può richiedere per gravidanze gemellari bicoriali)  
 PrenatalEASY<sup>®</sup> PLUS (esame non invasivo per la ricerca di aneuploidie sui cromosomi 21, 18, 13, X, Y, 9, 16 e 6 sindromi da microdelezione) \*(non si può richiedere per gravidanze gemellari bicoriali)  
 PrenatalEASY<sup>®</sup> KARYO (esame non invasivo per la ricerca di aneuploidie su tutti i cromosomi + duplicazioni e delezioni segmentali)  
 PrenatalEASY<sup>®</sup> KARYO PLUS (esame non invasivo per la ricerca di aneuploidie su tutti i cromosomi + duplicazioni e delezioni segmentali + 9 sindromi da microdelezione) \*(non si può richiedere per gravidanze gemellari bicoriali)  
 RhSafe<sup>®</sup> (determinazione del fattore Rh fetale, gratuita e applicabile solo in gravidanze con gestante Rh negativa e partner Rh positivo; è necessario produrre referti attestanti il fattore Rh della coppia)  
Si vuole conoscere il sesso del feto?  SI;  NO

### MODALITA' DI FATTURAZIONE

MEDICO / CENTRO INVIANTE  
 PAZIENTE (annotare il codice fiscale nella sezione "DATI DELLA GESTANTE")  
E-mail: \_\_\_\_\_  
(scrivere l'indirizzo mail paziente se si vuole ricevere la fattura)



### MODALITA' DI REFERTAZIONE

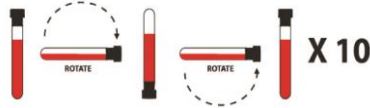
MEDICO / CENTRO INVIANTE  
 PAZIENTE  
 On-Line;  Posta  
Per attivare la refertazione online al paziente è obbligatorio fornire una username che deve essere coincidente all'indirizzo mail del paziente.  
Username (indirizzo e-mail della paziente): \_\_\_\_\_  
Firma Paziente: \_\_\_\_\_

## Istruzioni per il prelievo, il confezionamento e la spedizione del campione

### Consenso informato e modulo di richiesta esame:

**IMPORTANTE:** compilare accuratamente, in ogni sua parte, il **modulo di richiesta informazioni** (vedi retro) e firmare il **modulo di consenso informato** all'interno del contenitore di trasporto, al fine di evitare ritardi e garantire i tempi di refertazione. Allegare tutti i moduli ai campioni da inviare al ns. Laboratorio, inserendoli nel box di spedizione. Verificare che Nome, Cognome e data di nascita della gestante trascritti sul modulo siano gli stessi di quelli presenti sulle etichette delle provette.

### Prelievo dei campioni:



- Utilizzare la **provetta** presente nel box **PrenatalEASY®**
- Compilare il campo **"Data del prelievo"** sul modulo di richiesta esame
- Compilare con **"Cognome e Nome"** della gestante, e relativa **"data di nascita"** l'etichetta da apporre sulla provetta
- Prelevare circa **10 ml** (minimo 8 ml) di sangue periferico e inserire nuovamente la provetta con il campione biologico nel contenitore di trasporto, (attenzione non riempire la provetta completamente, al fine di evitare l'apertura accidentale del tappo)
- **Agitare** la provetta circa **10 volte**.

Mantenere la provetta a **temperatura ambiente** o **in frigo** a **+4°C** fino alla spedizione. **Non conservare le provette in freezer (-20°C)!** Nel periodo estivo il kit potrà essere fornito con un gel in busta che dovrà avvolgere la provetta di sangue. Tale gel ha la funzione di limitare il riscaldamento eccessivo del campione nei mesi caldi. Il gel in busta non necessita di essere posto in congelatore.

### Confezionamento e spedizione:

L'imballaggio del campione per l'invio al Laboratorio, deve essere eseguito secondo normativa vigente **UN3373** (conforme alla normativa europea di trasporto dei campioni biologici). Per una corretta spedizione del campione verificare di inviare:

1. **Busta in plastica del Corriere Espresso**, da utilizzare per inserire al suo interno il contenitore di trasporto dei campioni biologici (deve contenere tutto quanto sotto)
2. **Scatola di trasporto** in cartone, riportante il logo del test **PrenatalEASY®**, con la sigla UN3373 (deve contenere tutto quanto sotto)
3. **Contenitore Secondario:** busta Biohazard (deve contenere la provetta)
4. **Spugna porta provette** (in cui allocare la provetta all'interno della busta biohazard)
5. **Modulo di richiesta esame** compilato
6. **Modulo di consenso informato** compilato

Quando il box è confezionato come segue: provetta nella busta biohazard → busta nella spugna → spugna nel box di cartone → doc compilati nel box di cartone → box chiuso e inserito nella busta del corriere

Telefonare chiamando il numero **+39 068811270** o il **Numero Verde 800.501.651**, digitando successivamente l'**opzione 1**, dal lunedì al sabato, dalle ore 9.00 alle ore 18.00, oppure inviare una **e-mail** all'indirizzo **logistica@laboratoriogenoma.it**.

Il personale addetto invierà il servizio di corriere espresso più efficiente nella specifica zona geografica e prenoterà il ritiro dei campioni presso la sede specificata.

**IMPORTANTE:** Il kit deve essere mantenuto a **temperatura ambiente** o **in frigo** a **+4°C**. Dopo il prelievo il campione deve essere spedito prima possibile, preferibilmente entro 48h, e arrivare in laboratorio non oltre 5 gg dal giorno del prelievo.

L'Ufficio **Assistenza Clienti** è a disposizione al **Numero Verde 800.501.651** per fornire supporto rispetto a qualsiasi necessità.



SCREENING PRENATALE NON INVASIVO

**INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO AL TEST DI SCREENING PRENATALE NON INVASIVO DI ANEUPLOIDIE E ALTERAZIONI CROMOSOMICHE STRUTTURALI FETALI MEDIANTE ANALISI DEL DNA FETALE DAL SANGUE MATERNO**

**Finalità del test**  **PRENATAL EASY**

 **PRENATAL EASY3** è un esame prenatale non invasivo che, analizzando il DNA fetale libero circolante isolato da un campione di sangue materno, rileva aneuploidie fetali comuni in gravidanza, quali:

- Trisomia 21 (Sindrome di Down)
- Trisomia 18 (Sindrome di Edwards)
- Trisomia 13 (Sindrome di Patau)

 **PRENATAL EASY5** consente di individuare la presenza di aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13, e dei cromosomi sessuali X e Y:

- Trisomia 21 (Sindrome di Down)
- Trisomia 18 (Sindrome di Edwards)
- Trisomia 13 (Sindrome di Patau)
  
- Monosomia X (Sindrome di Turner)
- XXX (Trisomia X)
- XXY (Sindrome di Klinefelter)
- XYY (Sindrome di Jacobs)

 **PRENATAL EASY PLUS** aggiunge alle potenzialità di  **PRENATAL EASY5** la possibilità di individuare nel feto alterazioni cromosomiche strutturali submicroscopiche, quali 6 tra le più comuni sindromi da microdelezione:

Sindrome da microdelezione                      Regione cromosomica                      Prevalenza (alla nascita)

Sindrome di DiGeorge	delezione 22q11.2	1/2.000 - 1/4.000
Sindrome Cri-du-chat	delezione 5p15.3	1/15.000 - 1/50.000
Sindrome di Prader-Willi	delezione 15q11.2	1/25.000
Sindrome Angelman	delezione 15q11.2	1/10.000 - 1/20.000
Sindrome da delezione 1p36	delezione 1p36	1/5.000 - 1/10.000
Sindrome di Wolf-Hirschhorn	delezione 4p16.3	1/20.000 - 1/50.000

 **PRENATAL EASY KARYO**, consente di rilevare aneuploidie e alterazioni cromosomiche strutturali (duplicazioni e le delezioni segmentali) fetali a carico di ogni cromosoma.

**PRENATAL EASY KARYO PLUS** oltre alla determinazione delle aneuploidie su tutti i cromosomi e le loro delezioni e/o duplicazioni valuta anche le 9 sindromi da microdelezione.

Sindrome da microdelezione	Regione cromosomica	Prevalenza (alla nascita)
Sindrome di DiGeorge	delezione 22q11.2	1/2.000 - 1/4.000
Sindrome Cri-du-chat	delezione 5p15.3	1/15.000 - 1/50.000
Sindrome di Prader-Willi	delezione 15q11.2	1/25.000
Sindrome Angelman	delezione 15q11.2	1/10.000 - 1/20.000
Sindrome da delezione 1p36	delezione 1p36	1/5.000 - 1/10.000
Sindrome di Wolf-Hirschhorn	delezione 4p16.3	1/20.000 - 1/50.000
Sindrome di Jacobsen	delezione 11q23-q24.3	1/100.000
Sindrome di Langer-Giedion	delezione 8q24.11-q24.13	1/200.000
Sindrome di Smith-Magenis	delezione 17p11.2	1/15.000 - 1/25.000

La determinazione del sesso è possibile per tutti i **PRENATAL EASY** ma è opzionale.

### Chi può sottoporsi al test **PRENATAL EASY**

Tutte le donne in gravidanza con un'età gestazionale di almeno 10 settimane.

Il test può essere utilizzato in caso di gravidanze singole o gemellari, ottenute mediante concepimento naturale o tecniche di fecondazione assistita (omologhe o eterologhe).

ATTENZIONE IL **PRENATAL EASY 5**, **PRENATAL EASY PLUS** E IL **PRENATAL EASY KARYO PLUS** NON POSSONO ESSERE ESEGUITI SU GRAVIDANZE GEMELLARI BICORIALI.

### Come viene effettuato il test **PRENATAL EASY**

Il test **PRENATAL EASY** analizza il DNA fetale libero, derivante dai trofoblasti placentari, circolante nel sangue materno durante la gravidanza, mediante tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS) e analisi bioinformatiche avanzate. Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico della gestante con un'età gestazionale di almeno 10 settimane.

Il DNA fetale libero circolante è isolato dalla componente plasmatica del sangue materno. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato, le regioni cromosomiche del DNA fetale circolante vengono sequenziate ad elevata profondità di lettura (**PRENATAL EASY 3** e **5** ~15 milioni di sequenze; **PRENATAL EASY Plus**; e karyo e karyo plus ~30 milioni di sequenze), mediante l'innovativa tecnologia di sequenziamento massivo parallelo (MPS) dell'intero genoma fetale, utilizzando sequenziatori Next Generation Sequencing (NGS) ILLUMINA. Le sequenze cromosomiche vengono quindi quantificate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica, al fine di individuare eventuali aneuploidie cromosomiche fetali, identificate da una quantità maggiore di sequenze fetali relative a un cromosoma specifico, superiore rispetto ad uno standard di riferimento "normale".

**PRENATAL EASY** : determinazione della frazione fetale e limit of detection della metodica.

La frazione fetale (FF), cioè la quantità di cfDNA fetale rilevata nel campione di plasma analizzato rispetto al cfDNA totale, è un parametro importante da determinare con l'esecuzione dei test NIPT, in quanto a FF molto basse le aneuploidie potrebbero non essere rilevabili, e quindi produrre risultati falsi negativi. La tecnologia utilizzata per l'esecuzione del test **PRENATAL EASY** consente di rilevare in modo affidabile le principali aneuploidie cromosomiche con una FF ≥ 2%.

## Risultati ottenibili

**“POSITIVO”** - aneuploidia o alterazione cromosomica strutturale rilevata: indica che il test ha rilevato nel feto una aneuploidia o un'alterazione cromosomica strutturale a livello di uno (o più) dei cromosomi investigati. Tale risultato non assicura che il feto abbia tale condizione. L'affidabilità del risultato viene riportata nella sezione “Risultati” del referto e nella sezione “Accuratezza del test” della relazione tecnica. Il follow-up consigliato è un test di diagnosi prenatale invasiva, come il prelievo dei villi coriali (Villocentesi) o l'Amniocentesi. Il nostro genetista (o in generale uno specialista in genetica), in sede di consulenza genetica, vi spiegherà in maniera dettagliata il risultato del test e vi consiglierà di confermare il risultato mediante diagnosi prenatale invasiva. In nessun modo è possibile avvalersi della Legge 194/78 sulla interruzione volontaria della gravidanza senza prima aver confermato il risultato del test mediante Amniocentesi o Villocentesi.

**“NEGATIVO”** - aneuploidia o alterazione cromosomica strutturale non rilevata: indica che il test non ha rilevato aneuploidie nei cromosomi esaminati o le alterazioni cromosomiche strutturali ricercate. Tale risultato, tuttavia, non assicura che il feto sia sano per tali anomalie. Infatti, a causa della fisiologia placentare, tale risultato potrebbe non riflettere un reale stato di normalità del feto. L'affidabilità del risultato viene riportata nella sezione “Risultati” del referto e nella sezione “Accuratezza del test” della relazione tecnica.

In alcuni casi (circa l'1%) il test potrebbe produrre un risultato non ottimale o non conclusivo. In tali evenienze verrà richiesto alla gestante il prelievo di un nuovo campione ematico al fine di ripetere l'esame. Anche dopo la ripetizione, il test potrebbe non produrre un risultato conclusivo. In questi casi, è consigliato ricorrere a metodi di diagnosi prenatale alternativi, quali per esempio l'Amniocentesi o la Villocentesi, in quanto in letteratura scientifica è stato riportato un aumento dell'incidenza di aneuploidie fetali nei campioni con risultato non conclusivo, per esempio a causa di bassa frazione fetale.

In altri casi l'esame potrebbe fornire un risultato che indica un sospetto di aneuploidia o alterazione cromosomica strutturale (risultato borderline). In tale evenienza verrà consigliato di confermare il risultato mediante diagnosi prenatale invasiva, così come per il risultato positivo.

Nel caso in cui venga richiesta anche l'analisi del sesso del feto, può essere fornito anche questo risultato.

Nelle gravidanze gemellari, verrà riportato un unico risultato per entrambi i feti. Il sesso fetale, in queste gravidanze, viene indicato come maschile o femminile, basandosi sulla presenza o assenza del cromosoma Y.

## Accuratezza del test

L'esame ha dimostrato, in studi di validazione preclinica, una sensibilità superiore al 99% nel rilevare la trisomia 21, la trisomia 18, la trisomia 13 e le aneuploidie dei cromosomi sessuali, con percentuali di falsi positivi <0.1% per tali anomalie cromosomiche e circa l'1% per aneuploidie meno frequenti e sindromi da microdelezione. Sebbene l'errore del test sia molto basso, tuttavia non è escludibile.

## Limiti del test

L'esame prenatale non invasivo che analizza il DNA fetale libero circolante isolato da un campione di sangue materno è un test di screening e non è un test diagnostico. Benché questo test sia molto accurato, i risultati non sono diagnostici e devono essere valutati nel contesto del quadro clinico della gestante e dell'anamnesi familiare. Inoltre, l'esame non è sostitutivo della diagnosi prenatale invasiva (Villocentesi o Amniocentesi).

Il test non può escludere la presenza di anomalie cromosomiche fetali non ricercate. In particolare, il test **PRENATAL EASY** non è in grado di evidenziare riarrangiamenti cromosomici bilanciati, alterazioni parziali dei cromosomi analizzati (delezioni/duplicazioni), alterazioni cromosomiche strutturali submicroscopiche oltre quelle ricercate e sopra descritte, mosaicismi cromosomici fetali e/o placentari (cioè la presenza di due linee cellulari con differente assetto cromosomico), mutazioni puntiformi, difetti di metilazione, poliploidie. Inoltre, l'esame non evidenzia la presenza di malattie genetiche ereditarie a trasmissione mendeliana. Le alterazioni parziali dei cromosomi analizzati e le alterazioni cromosomiche strutturali possono essere evidenziate solo con i test **PRENATAL EASY** Karyo.

Nelle gravidanze gemellari non è possibile distinguere la condizione del singolo feto, né di valutare le aneuploidie dei cromosomi sessuali. È tuttavia possibile riscontrare la presenza/assenza del cromosoma Y. Nel caso in cui venga individuata la presenza del cromosoma Y, non è possibile discernere se solo uno o entrambi i feti siano di sesso maschile. Nelle gravidanze che sono iniziate come gemellari o plurime, seguite dall'aborto spontaneo di uno o più feti con riassorbimento della camera gestazionale (vanishing twin), potrebbe essere presente nel sangue materno anche il DNA fetale libero del feto abortito. Ciò potrebbe interferire nella qualità dei risultati, determinando falsi positivi nel caso in cui la causa dell'aborto fosse dovuta alla presenza nel suddetto feto di aneuploidie cromosomiche a carico di uno dei cromosomi investigati. Similmente, potrebbe determinarsi una incongruenza nei risultati del sesso (es. diagnosi di sesso maschile, in cui la presenza del cromosoma Y è originata dal DNA del feto abortito).

L'esistenza di una condizione tumorale (metastasi) nella gestante potrebbe determinare risultati falsi positivi del test.

Il test è basato sulla quantificazione dei frammenti di DNA fetale libero circolante nel sangue materno, che sono di origine placentare. Pertanto, a causa di condizioni di mosaicismo cromosomico (frequenza: 1-2%) potrebbero esservi discordanze nei risultati (falsi positivi o falsi negativi) che giustificano la sensibilità e specificità del test <100%. In particolare, il test potrebbe produrre un risultato positivo (aneuploidia rilevata), ma tale anomalia cromosomica potrebbe essere confinata alla placenta a causa del mosaicismo cromosomico. Il feto potrebbe quindi risultare con cariotipo normale al controllo in diagnosi prenatale invasiva (falso positivo). Viceversa, il test potrebbe produrre un risultato negativo (aneuploidia non rilevata), ma a causa del mosaicismo cromosomico il DNA fetale privo di aneuploidia potrebbe essere confinato alla placenta, e quindi il feto potrebbe infine risultare con cariotipo aneuploide al controllo in diagnosi prenatale invasiva (falso negativo).

Il sesso fetale viene indicato come maschile o femminile, basandosi sulla presenza o assenza del cromosoma Y, ma non dà informazioni sulla presenza o assenza del gene SRY.

Esiste la possibilità di identificare con questo test, anomalie cromosomiche presenti nella madre (omogenee o a mosaico) che possono interferire con l'accuratezza dei risultati riguardanti i cromosomi sessuali fetali. Per tale motivo, non è possibile eseguire questo test su donne portatrici esse stesse di aneuploidie.

Un risultato "NEGATIVO" - aneuploidia cromosomica non rilevata riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia una aneuploidia a livello dei cromosomi esaminati, ma non può garantire che i cromosomi siano effettivamente normali o che il feto sia sano.

Per i limiti sopra esposti, in caso di risultato positivo si raccomanda di eseguire un colloquio con un genetista e la conferma del risultato attraverso l'analisi del cariotipo su liquido amniotico.

## Tempi di Refertazione

I tempi stimati di refertazione sono di circa 3-5 giorni lavorativi. I tempi di refertazione, tuttavia, non sono perentori e potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti dell'esame o dubbi interpretativi.

## Privacy

Tutti i vostri dati verranno trattati con estrema riservatezza e secondo le vigenti leggi sulla Privacy (Reg. EU 679/2016). I risultati dei test saranno comunicati solo agli operatori sanitari coinvolti nell'espletamento del test o al genetista (ove necessario). Inoltre, i risultati del test possono essere rilasciati a chi, per legge, può avere accesso a essi.

## Conservazioni dei campioni

I campioni biologici sono identificati con codice a barre e ID numerico, quindi nessun dato identificativo viene associato alla provetta. È quindi impossibile che chiunque possa risalire ai dati personali. In ogni caso, trascorsi 30 giorni dall'emissione del referto i campioni biologici saranno smaltiti secondo la normativa vigente.