

MODULO DI RICHIESTA DEL TEST E CONSENSO INFORMATO
 ASSICURATI DI COMPILARE CHIARAMENTE TUTTI I DATI IN STAMPATELLO

TEST RICHIESTO:

 BASE
 BASE PLUS
 CARIOTIPO
 CARIOTIPO PLUS
 TOTAL SCREEN
PAZIENTE

 Cognome _____
 Nome _____
 Data di Nascita GG / MM / AAAA / /
 Luogo di Nascita _____
 Residenza (Indirizzo, Città, CAP) _____
 Nazione _____
 C.F. _____
 Telefono _____
 Email _____
 Data GG / MM / AAAA / /

Firmando questo modulo, dichiaro di aver letto e compreso il consenso informato sul retro. Dichiaro di aver avuto l'opportunità di porre al mio medico le domande relative agli obiettivi e ai possibili rischi del test, ricevendo risposte soddisfacenti. Sono consapevole del fatto che sarebbe opportuno chiedere una consulenza genetica professionale prima e dopo aver effettuato il test. Sono altresì a conoscenza della possibilità di visitare il sito web www.fetaldna.it per ottenere maggiori informazioni relative agli ultimi aggiornamenti normativi e alle informazioni tecniche o mediche inerenti FetalDNA. Sono consapevole che le informazioni contenute sul sito web www.fetaldna.it non sostituiscono una consulenza medica, una diagnosi o un trattamento. Artemisia S.p.A., con sede in Viale Liegi n. 41, Roma, in qualità di titolare del trattamento, ai sensi degli artt. 4 e 24 del Reg. UE n. 2016/679 la informa che i dati raccolti saranno gestiti in ottemperanza a quanto disposto dalla normativa vigente, dalla Direttiva n. 2016/680 e dal Regolamento UE n. 2016/679 (agli artt. 12, 13, 14). La informiamo che, trattandosi di dati sensibili di cui all'art. 9 GDPR, sulla tutela dei dati personali (idonei cioè a rivelare le origini genetiche, etniche, sullo stato di salute e sulla sfera sessuale) siamo tenuti a conservare l'assoluto anonimato sulla sua persona qualora i dati si dovessero utilizzare ai fini di ricerca e dovessero essere oggetto di pubblicazioni in letteratura scientifica (la pubblicazione scientifica anonima dei risultati è consentita).

Autorizzo, sotto la mia piena responsabilità, all'invio del referto al mio indirizzo di posta elettronica sia da parte del Laboratorio che dai miei sanitari.

Firma della Paziente

MEDICO / LABORATORIO

 Cognome del medico _____
 Nome del medico _____
 Telefono del medico _____
 Laboratorio / Centro Clinico Diagnostico di appartenenza _____

 Via _____
 CAP _____ Città _____
 Email _____
 Data GG / MM / AAAA / /
 Firma del Medico che ha raccolto il consenso informato. _____

GRAVIDANZA

 Parità _____
 Gravidanza Singola Gemellare Monocoriale Gemellare Bicornale
 Gravidanza Spontanea ART omologa ART eterologa (Età donante)
 Data ultima mestruazione GG / MM / AAAA / /
 Età gestazionale effettiva alla data del prelievo SETTIMANE GIORNI

 Etnia (dato obbligatorio)
 Caucasica
 Africana
 Nord Africana
 Asiatica
 Altra
 Peso (dato obbligatorio) _____ Altezza (dato obbligatorio) _____
 Fumatrice Sì No
 Storia Clinica _____

CONSENSO INFORMATO
 INFORMAZIONI GENERALI

- In premessa, alla fine del presente consenso informato, si dichiara di aver ben compreso le seguenti informazioni generali valide per tutti i test di screening in commercio denominati **NON INVASIVE PRENATAL TEST (NIPT)**, ovvero cfDNA test.
- Il NIPT è un test di screening, non diagnostico, che analizza i frammenti di DNA libero circolante nel sangue materno, denominato fetal freeDNA o cfDNA derivante dal trofoblasto (la struttura cellulare che forma la placenta). Questi frammenti di DNA ricalcano, nella stragrande maggioranza dei casi, la composizione del DNA fetale. NIPT è un test di screening in grado di valutare il rischio del feto di essere portatore di anomalie cromosomiche. NIPT presenta un numero molto basso di falsi negativi e di falsi positivi che, nella letteratura internazionale è riportato tra lo 0,1-0,3% dei casi.
 - È assolutamente riconosciuto dalla scienza medica e dalle linee guida che la diagnosi di certezza è fornita esclusivamente dai test di diagnosi prenatale invasiva (Amniocentesi e Villocentesi). Siamo quindi stati ben informati che i risultati di questo test non garantiscono la correttezza diagnostica.
 - Il NIPT è un test basato sull'analisi molecolare sia mediante Next Generation Sequencing che Digital PCR. La Letteratura Internazionale esistente su tali metodiche di NIPT è talmente vasta da non poter essere riportata nel presente consenso. Un saggio di questa sarà a nostra disposizione su richiesta o potrà essere visionata sulle maggiori MEDLINE internazionali (es. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).
 - NIPT, in base a quanto stabilito dalle Linee Guida Internazionali, non dovrebbe essere eseguito quando sia presente un aumento della translucenza nucale (sopra 3 mm) ovvero compaia idrope o igroma (sono indicate Villocentesi o Amniocentesi). L'uso del NIPT in caso di sospetta o accertata patologia fetale dovrà essere eseguito solo su esplicita richiesta del medico curante anche in base all'età gestazionale raggiunta.
 - Il FetalDNA non rileva i riarrangiamenti cromosomici bilanciati. Può non rilevare i mosaicismi cromosomici fetali e/o placentari (due linee cellulari con differente assetto cromosomico). Non analizza le mutazioni puntiformi non comprese nel Total Screen, i difetti di metilazione, le Triploidie, le Poliploidie e tutti i riarrangiamenti cromosomici e molecolari non rilevabili con le tecniche di NIPT.
 - Allorché il test di screening fornisce un risultato patologico le attuali Linee Guida richiedono che si debba procedere alla conferma mediante diagnosi prenatale invasiva (Amniocentesi / Villocentesi). Tali procedure saranno programmate presso il nostro centro di Roma in forma totalmente gratuita, sia per la tecnica di prelievo, che per l'esame genetico.
 - I tempi di refertazione variano a seconda del tipo di esame richiesto e possono subire slittamenti in base a problematiche tecniche o necessità di ulteriori riscontri analitici.

- Sono consapevole che, la presente NIPT, benché sia eseguita attraverso l'uso delle più innovative tecnologie molecolari, possa non fornire un risultato e debba essere ripetuta (circa l'1% dei casi in letteratura). Questo avviene anche quando si riscontra una bassa percentuale di DNA fetale (in genere inferiore al 4%). In tal caso è opportuno eseguire una diagnosi invasiva giacché la bassa quantità di DNA fetale nel sangue materno può indicare un aumentato rischio di anomalia cromosomica.

Ulteriori note informative:

- La mappa cromosomica della maggior parte degli essere umani ha due copie dei cromosomi 1-22. Vi sono inoltre due cromosomi che determinano il nostro sesso: le femmine hanno due copie del cromosoma X (XX) e i maschi hanno un cromosoma X ed un cromosoma Y (XY). Il FetalDNA viene realizzato attraverso il confronto quantitativo del DNA dei cromosomi selezionati nel sangue della madre rispetto a quelli fetali. La maggior parte di questo DNA è di provenienza materna. Una piccola proporzione è di provenienza fetale. Il test determina se la quantità di DNA di un cromosoma è diversa da quella prevista. Ad esempio una quota maggiore di DNA di provenienza del cromosoma 21 potrebbe significare che il bambino ha tre copie di quel cromosoma (che causa la sindrome di Down) piuttosto che le solite due copie. Se il risultato del FetalDNA risulta incerto, questo non indica necessariamente che ci sia effettivamente un numero anormale di cromosomi, ma può significare che il risultato non è sicuro. Non è un errore del test ma può essere dovuto a diversi fattori: insufficiente frazione fetale, cioè percentuale del DNA fetale bassa, perché magari la percentuale di provenienza materna è troppo alta. Può magari accadere che la madre abbia un'infezione o un'infiammazione, oppure il prelievo di sangue non è stato effettuato come necessario. Ma ci sono altre cause che possono complicare l'esame, come il mosaicismo della placenta, una gravidanza partita gemellare con perdita successiva di una dei gemelli. Quando sopraggiunge la necessità di ripetere il test, si effettua un nuovo prelievo di sangue senza costi aggiuntivi e nella maggior parte dei casi si avrà un risultato nel secondo campione di sangue. Se così non fosse potrebbe essere necessario ricorrere ad altri tipi di esami (ecografia, test invasivi ecc).

Si ribadisce che la capacità di distinguere gravidanze aneuploidi da quelle euploidi è più elevata nei campioni con quantità maggiore della FF. Nei casi con alti valori della FF il test avrà una migliore performance. Al contrario, se la FF è troppo bassa la presenza di una aneuploidia potrebbe essere mascherata dall'eccessiva quantità di cfDNA materno euploide, aumentando il rischio di ottenere falsi negativi. Il valore minimo di FF comunemente adottato è di circa il 4%. Al di sotto di questo valore il risultato potrebbe non essere considerato attendibile, con la necessità di ripetere il prelievo di sangue qualche giorno più tardi viene indicata come fallimento del test. Il valore minimo del 4% è stato definito mediante modelli statistici basati sul numero minimo di letture dei frammenti del cromosoma aneuploide sufficiente per evidenziare l'aneuploidia fetale in funzione di diversi livelli di FF. Secondo questo modello, a bassi livelli di FF, le differenze nel cfDNA circolante tra gravidanze con trisomie fetali e gravidanze con feti euploidi potrebbero non essere rilevato, causando falsi negativi. Un fattore associato alla bassa percentuale di cfDNA fetale, con la conseguente possibilità di fallimento del test, è un aumentato peso corporeo materno. L'aumentata quantità del cfDNA materno in donne obese potrebbe, infatti, mascherare la frazione fetale rendendo difficoltoso lo screening delle aneuploidie, aumentando il rischio di fallimento del test, questo per effetto di un indice di massa corporea elevato (>30) in caso di obesità e (tra 25 e 30) in caso di sovrappeso.

Quando il FetalDNA non fornisce un risultato certo sul genere di sesso, alle normali procedure tecniche previste potranno essere applicati ulteriori test che però non rilevano la presenza delle aneuploidie dei cromosomi sessuali (come ad esempio la sindrome di Turner, il Klinefelter), ma indicano soltanto se il feto è di sesso femminile o maschile. Di tale eventualità bisogna tenerne conto e considerare la necessità di confermare tale aspetto mediante gli esami ecografici e, qualora si ravvisasse il sospetto di una malattia legata ai cromosomi sessuali, la diagnosi prenatale invasiva.

Voglio essere informato del sesso fetale? SI NO

Firma / Firma
della paziente

Firma del medico
che ha raccolto il consenso

CONSENSO INFORMATO SCELTA TEST DA ESEGUIRE

Di seguito dichiaro di aver ricevuto esaustive informazioni riguardo al tipo di test di screening NIPT da me/noi scelto e richiesto, avendolo contrassegnato nella casella che lo indica (vedi casella barrata) e sottoscritto in calce.

- FetalDNA Base** indaga esclusivamente sulle forme più comuni di anomalia cromosomica, ovvero la **sindrome di Down** (Trisomia del cromosoma 21), la **18 o sindrome di Edwards** e la **13 o sindrome di Patau**, così come previsto dalle attuali Linee Guida. Anche se questo test viene eseguito aggiungendo alla tecnologia Next Generation Sequencing, un controllo in Digital PCR con una elevatissima sensibilità, si tratta (come per tutte le NIPT), sempre di un test di screening, non diagnostico. Questo test si deve aggiungere, come indicato dalle Linee Guida, allo studio ecografico della translucenza nucale e rappresenta un superamento dei tradizionali test biochimici compresi negli screening del primo trimestre (esempio Bi/test, ecc.).

Su richiesta può essere fornito anche il sesso fetale ma, come detto, NON le anomalie cromosomiche sessuali.

Per lo screening delle altre alterazioni cromosomiche e genetiche si dovrà ricorrere agli altri test NIPT di seguito elencati.

Si ribadisce ulteriormente che la certezza diagnostica è fornita solo dai test invasivi (Amniocentesi e Villocentesi).

Firma / Firma
della paziente

Firma del medico
che ha raccolto il consenso

- FetalDNA Base Plus** indaga sulle 3 principali aneuploidie cromosomiche fetali correlate ai cromosomi 21, 18, 13 e dei cromosomi sessuali X, Y determinando, anche il sesso fetale che, su nostra richiesta, può essere taciuto. Ogni individuo presenta 2 copie di ciascun cromosoma e con il termine aneuploidie si intendono anomalie numeriche dei cromosomi. Con il termine TRISOMIA si intende che, per quel determinato cromosoma, si osservano 3 copie, anziché 2, di quel cromosoma. Con il termine MONOSOMIA si intende che, per quel determinato cromosoma, si osserva 1 copia, anziché 2, di quel cromosoma. Le aneuploidie studiate dal FetalDNA sono le più importanti, e comuni, che possono interessare il feto.

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 21 è l'aneuploidia più comune e si riferisce alla presenza di una copia in più del cromosoma 21. Questa sindrome è conosciuta come sindrome di Down e rappresenta, con una incidenza di circa 1/650 nati, la forma più comune di ritardo mentale;

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 18 è la seconda aneuploidia più comune e si riferisce alla presenza di una copia in più del cromosoma 18. Questa sindrome è conosciuta come sindrome di Edwards ed è associata ad un elevato rischio di abortività. La sua incidenza si stima sia presente in circa 1/5000 nati.

TRISOMIA DEL CROMOSOMA 13 è causata da una copia in più del cromosoma 13 ed è nota anche come sindrome di Patau. È associata ad una elevata abortività; i neonati presentano diverse condizioni patologiche che sono spesso causa di decessi durante l'infanzia. Si stima abbia una incidenza di circa 1/16000 nati.

ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI SESSUALI, sono anomalie che interessano i cromosomi sessuali XY e che possono causare nei neonati affetti difficoltà di linguaggio, motori e/o di apprendimento. La più comune di questa classe di aneuploidie è la SINDROME DI TURNER o MONOSOMIA LEGATA AL CROMOSOMA X che colpisce le donne in cui è presente una sola copia del cromosoma X ed ha una incidenza di circa 1/2700 nati. Altre aneuploidie riscontrabili con il FetalDNA sono la Trisomia del cromosoma X (XXX), la SINDROME KLINEFELTER e la SINDROME DI JACOBS.

Firma / Firma
della paziente

Firma del medico
che ha raccolto il consenso

FetalDNA Cariotipo, che in altri test commerciali viene rappresentato come "Kario" o "eKario" o "Cario", rappresenta una NIPT che indaga, sempre come screening, oltre che sulle alterazioni cromosomiche riportate in alto sul testo relativo al **FetalDNA Base**, di cui ho/abbiamo preso visione (alterazioni numeriche del cromosoma 13, 18, 21, cromosomi sessuali X e Y) anche su tutte le altre alterazioni numeriche, dette aneuploidie (alterazioni del solo numero) di tutti gli altri cromosomi.

In altri termini ricerca l'esistenza di un alterato numero di tutte le 23 coppie di cromosomi relativi al cariotipo fetale.

Nel caso in cui la madre abbia il fattore RH negativo ed il padre RH positivo (entrambi documentabili e visibili al momento della richiesta del FetalDNA) è possibile richiedere gratuitamente l'analisi dell'RH fetale (anche se la certezza assoluta di tale dato deve essere stabilita con le analisi convenzionali) barrando la casella seguente: SI NO

Firma / Firma
della paziente

Firma del medico
che ha raccolto il consenso

FetalDNA Cariotipo Plus rappresenta un test molto elaborato e completo, non invasivo di DNA fetale libero circolante (NIPT). Include innanzitutto tutte le indagini che si eseguono sul test **FetalDNA Cariotipo**. Ricerca pertanto le maggiori alterazioni dei cromosomi (13, 18, 21) e anche dei cromosomi sessuali (X ed Y e le loro alterazioni numeriche).

Inoltre, come il FetalDNA Cariotipo, ricerca anche le altre alterazioni numeriche, dette aneuploidie (alterazioni del solo numero) di tutti gli altri cromosomi.

In altri termini ricerca l'esistenza di un alterato numero di tutte le 23 coppie di cromosomi relativi al Cariotipo Fetale.

Sarà inclusa anche la determinazione del sesso fetale.

In questo test è incluso anche lo screening di un gran numero di piccole alterazioni cromosomiche determinate da riarrangiamenti strutturali (che vengono definite microduplicazioni / microdelezioni) ad una risoluzione di circa 10 Mb (si informa comunque che tutte le indagini NIPT in commercio non sono in grado di dare alcuna certezza. Le linee guida italiane e internazionali prevedono che tali problematiche possano essere individuate esclusivamente dalla diagnosi prenatale invasiva, Amniocentesi o Villocentesi, eseguendo uno studio specifico con Microarrays). **FetalDNA Cariotipo Plus** riesce ad ampliare il numero di patologie con uno screening che consente di ottenere informazioni sulla presenza nel feto delle più importanti sindromi da microdelezione. Il termine microdelezione/microduplicazioni si riferisce ad anomalie caratterizzate dall'assenza di un tratto cromosomico di piccole dimensioni con conseguente perdita di informazione genica (microdelezioni) o dall'aggiunta di materiale genomico sovrannumerario (microduplicazioni). Entrambe le condizioni causano patologie con quadri clinici e fenotipici complessi e variabili dipendenti dal cromosoma coinvolto, dalla regione cromosomica interessata e dalle dimensioni della microdelezione stessa.

Si ribadisce che la NIPT non permette alcuna certezza diagnostica.

Di seguito vengono elencate le principali sindromi da microdelezione indagate nello screening:

Sindrome di DiGeorge, Sindrome Cri-du-chat, Sindrome di Prader-Willi, Sindrome di Wolf-Hirschhorn, Sindrome di Jacobsen, Sindrome da delezione 1p36, Sindrome di Angelman, Sindrome di Langer-Giedion, Sindrome di Koolen-de Vries, Neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da pressione (HNPP), Sindrome da delezione 18q, Sindrome di Alagille (AGS), Sindrome di Rubinstein-Taybi, Sindrome di WAGR, Sindrome di Potocki-Shaffer, Sindrome di Miller-Dieker, Sindrome da delezione 1q21.1, Sindrome di Kleefstra (KS), Sindrome di Phelan-Mcdermid, Sindrome di Smith-Magenis, Sindrome di Williams.

NB: Si ribadisce che le microdelezioni sopra riportate verranno solo screenate senza che vi sia alcuna certezza diagnostica. Tali diagnosi, infatti, NON SONO OGGETTIVAMENTE POSSIBILI CON NESSUNA NIPT ESISTENTE. La loro esecuzione non essendo ancora approvata e riconosciuta dalle società scientifiche e dalle LLGG nazionali ed internazionali, deve essere considerata a solo titolo di ricerca scientifica e NON presenta valore clinico. Tuttavia, nei nostri test, tale ricerca, è risultata scientificamente affidabile. Si ribadisce ancora una volta che, per conferma o esclusione, si deve far riferimento solo ai test invasivi mediante tecnica Microarrays su materiale fetale prelevato attraverso Amniocentesi o Villocentesi.

Il **FetalDNA Cariotipo Plus** include inoltre, gratuitamente, anche la ricerca delle più frequenti mutazioni della **Fibrosi Cistica materna**. In tal modo, se fosse presente una di queste mutazioni nella madre, si dovrà indagare se il feto fosse sano oppure anch'egli un semplice portatore o (allorché fosse portatore anche il padre) corresse il rischio di essere affetto dalla Fibrosi Cistica.

Ciò infatti avviene nel 25% dei casi quando tutti e due i genitori sono portatori sani.

Di seguito viene riportato l'elenco delle mutazioni ricercate che risultano essere le più frequenti ed importanti nello screening materno. Nessun'altra mutazione responsabile della stessa malattia verrà ricercata.

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, cioè si eredita da entrambi i genitori portatori di un gene alterato. Per tale errore genetico si determina un'alterazione delle mucosità dei vari organi. Gli organi frequentemente interessati sono il fegato, l'intestino, l'apparato riproduttivo e i polmoni dove il muco particolarmente denso porta a gravi problemi respiratori e a conseguenti infezioni. Con il **FetalDNA Cariotipo Plus** viene effettuata l'analisi del gene materno attraverso uno screening chiamato di 1° livello che permette di analizzare le mutazioni più comuni e frequenti riuscendo ad identificare circa l'83% dei portatori. La frequenza stimata, nella popolazione italiana, dei portatori sani (spesso inconsapevoli di esserlo) è di 1 su 25-30, quella dei nati affetti è di 1 su 2500-3000.

NB: Le mutazioni analizzate sono esclusivamente le seguenti: 711+1G-T, 621+1G-T, 1717-1G-A, 3849+10kbC-T, 2789+5G-A, G542X, G85E, G551D, R553X, N1303K, R117H, R1162X, L1077P, L1065P, W1282X, R347P, I507del, T338I, F508del, 1677delTA, 2183AA-G, S549R, Q552X, 852del22, R1066H, G1244E, 1259insA, D1152H, 711+5G-A, R1158X, 4382delA, 4016insT, A455E, 1706del17, I502T, 3199del6, S912X.

Nel caso in cui la madre abbia il fattore RH negativo ed il padre RH positivo (entrambi documentabili e visibili al momento della richiesta del FetalDNA) è possibile richiedere gratuitamente l'analisi dell'RH fetale (anche se la certezza assoluta di tale dato deve essere stabilita con le analisi convenzionali) barrando la casella seguente: SI NO

Firma / Firma
della paziente

Firma del medico
che ha raccolto il consenso

FetalDNA Total Screen rappresenta il più elaborato e completo test non invasivo di DNA fetale libero circolante (NIPT) oggi disponibile. Include innanzitutto tutti gli esami di screening riportati nel test denominato **FetalDNA Cariotipo Plus** (per l'esatta presa visione del quale si rimanda al paragrafo precedente, **ove sono ben specificati i suoi limiti nello screening delle microdelezioni**) ed include anche la ricerca delle mutazioni genetiche che i più grandi studi internazionali oggi ritengono responsabili della predisposizione materna al parto pretermine.

Di seguito viene riportato l'elenco delle mutazioni ricercate che risultano essere le più frequenti ed importanti nello screening prenatale fetale. Nessun'altra mutazione responsabile della stessa malattia verrà ricercata.

FIBROSI CISTICA FETALE (gene CFTR) con mutazioni: Phe508del / 711+1G-T / 621+1G-T / 1717-1G-A / 3849+10kbC-T / 2789+5G-A / G542X / G85E / G551D / R553X / N1303K / R117H / R1162X / L1077P / L1065P / W1282X / R347P / I507del / T338I / 1677delTA / 2183AA-G / S549R

SORDITÀ CONGENITA (gene GJB2) con mutazioni: Leu90Pro / c.35del

BETA TA LASSEMIA (gene HBB) con mutazioni: IVS1, G-C, +5 / IVS1, T-C, +6 / IVS2, C-A, -3 / IVS1, T-G, -3 / IVS1, G-A, +110 / IVS2, T-G, +705 / IVS2, C-G, +745 / GGT24G-GA / -101C-T / -92C-T / -88C-T / -87C-G / -86C-G / -31A-G / -30T-A / -29A-G / -28A-C / 3-UNT, A-G, +4 / C-A, -32 / 3-NT, 5-BP DEL, AATAAA-A / C-T, -90 / VAL60GLU / 1-BP INS, A, CODON 47 / 2-BP DEL, CC, CODONS 38-39 / LYS17TER / GLN39TER / TRP15TER / TRP37TER / GLU43TER / LYS61TER / TYR35TER / LYS8FS / GLY1 FS /

SER44FS / GLU6FS / LEU106FS / PRO5FS / VAL11FS / TYR35FS / LEU14FS / TRP37FS / ASP94FS / GLY64FS / VAL109FS / PRO36FS / ALA27FS / MET1ARG / IVS1, G-A, +1 / IVS2, G-A, +1 / IVS1, T-G, +2 / IVS1, 25-BP DEL / IVS2, A-G, -2 / IVS1, G-A, -1 / IVS2, C-T, +654 / 1-BP DEL, GTG-TG / IVS2, G-C, -1 / MET1 ILE / 1-BP INS, T, CODON 26 / ASP114FS

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA (gene **CYP21A2**) con mutazioni: ILE172ASN7 / VAL281LEU / TRP406TER / VAL281LEU, PHE306+1, GLN318TER, AND ARG356TRP / HIS62LEU / LYS121GLN

EMOCROMATOSI (gene **HFE**) con mutazioni: HIS63ASP / SER65CYS / 5569G-A / VAL53MET / VAL59MET / GLN127HIS / ARG330MET / ILE105THR / GLN283PRO

ACONDROPLASIA (gene **FGFR3**) con mutazioni: GLY380ARG AND LEU377ARG / GLY380ARG, 1138G-A / SER279CYS

IPOCONDROPLASIA (gene **FGFR3**) con mutazioni: ASN540LYS, 1620C-A / ASN540THR / ILE538VAL / LYS650ASN, 1950G-T / TYR278CYS / LYS650GLN

DISPLASIA TANATAFORA (gene **FGFR3**) con mutazioni: R248C / S249C / S371C / K650E

SINDROME DI APERT (gene **FGFR2**) con mutazioni: PRO253ARG / SER252PHE / SER252TRP

SINDROME DI CROUZON (gene **FGFR2**) con mutazioni: TYR340HIS / SER354CYS / TYR328CYS / SER347CYS / CYS342TRP / LYS292GLU / TRP290ARG / CYS342TYR / CYS342ARG / ALA344ALA / GLN289PRO / LYS526GLU

SINDROME DI PFEIFFER (gene **FGFR2**) con mutazioni: THR341PRO / TRP290CYS / GLU565ALA / SER252PHE AND PRO253SER / SER267PRO / SER351CYS

SINDROME DI LEOPARD (gene **PTPN11**) con mutazioni: TYR279CYS / THR468MET / ALA461THR / GLY464ALA / GLN510PRO

SINDROME DI NOONAN (gene **PTPN11**) con mutazioni: GLN79ARG / THR411MET / ALA72SER / ALA72GLY / ASN308ASP / ASN308SER / SER502THR / TYR63CYS / TYR62ASP / ASP61GLY / THR73ILE / PHE285SER

SINDROME DI NOONAN (gene **SOS1**) con mutazioni: THR266LYS / MET269ARG / ARG552GLY / ARG552SER / TRP432ARG

SINDROME DI NOONAN (gene **RAF1**) con mutazioni: SER257LEU / PRO261SER / THR491ARG / LEU613VAL

FENILCHETONURIA (gene **PAH**) con mutazioni: IVS12DS, G-A, +1 / ARG408TRP / LEU311PRO / GLU280LYS / ARG261GLN / ARG252TRP / MET1VAL / ARG158GLN / ARG243TYR / PRO281LEU / TYR204CYS / ARG243GLN / TRP326TER / ARG413PRO / TYR414CYS / TYR356TER / 3-BP DEL, CTT / IVS7DS, G-A, +1 / LEU255SER / ALA259VAL / TYR277ASP / 3-BP DEL, ATC / PHE39LEU / IVS10AS, G-A, -11 / LEU48SER / GLU221GLY / ARG261TER / 1-BP DEL, CODON 55 / ARG408GLN / PHE299CYS / IVS7DS, T-A, +2 / SER349PRO / ALA322GLY / ASP415ASN / ILE306VAL / 15-BP DEL, EX11 / PRO244LEU / MET1ILE / IVS10AS, C-T, -3 / LEU333PHE / SER359TER / LEU98SER / THR380MET / GLY46SER / ALA47VAL / SER87ARG / ARG176LEU / VAL245ALA / IVS10DS, A-G, +3 / 1-BP DEL, 1129T / PRO407LEU / ILE65THR / GLU76GLY

SINDROME DI RETT (gene **MECP2**) con mutazioni: PHE155SER / ARG106TRP / 2-BP DEL, 211CC / ARG306CYS / ARG168TER / GLU455TER / LEU100VAL / 1-BP DEL, 710G / THR158MET / ARG294TER

RENE POLICISTICO AUTOSOMICO RECESSIVO (gene **PKHD1**) con mutazioni: SER1664PHE / SER3018PHE / VAL1741MET / ARG2671TER / ILE3553THR / ARG496TER / VAL3471GLY

Si informa e ribadisce che eventuali altre e diverse mutazioni da quelle specificatamente ricercate nel test e riportate nel referto non verranno studiate e pertanto il test non ha nessuna possibilità, in tali casi, di screenarne l'esistenza.

Alla firma di questo consenso **si ribadisce** che è stato ben compreso che la ricerca dell'elenco delle anomalie suddette (come avviene per tutte le indagini NIPT) è esclusivamente uno screening.

Per quanto accurata e approfondita sia l'analisi del DNA sul sangue materno, **l'esistenza o la non esistenza delle patologie specificate negli elenchi sopra riportati non può mai essere certa.**

La certezza appartiene alla diagnosi (e non agli screening) ed è possibile esclusivamente attraverso l'Amniocentesi e la Villocentesi.

Tale fattispecie è stata ampiamente rappresentata ed i genitori sono consapevoli della possibilità che questo esame (come tutte le NIPT in commercio) possa fornire diagnosi errate. A tal fine si ribadisce che anche **le linee guida italiane e internazionali non prevedono l'esecuzione di tali approfondimenti mediante la NIPT e confermano che tali problematiche possono essere individuate esclusivamente dalla diagnosi prenatale invasiva, Amniocentesi o Villocentesi, eseguendo uno studio specifico con metodiche come Microarrays, PCR Real Time, NGS).**

Il **FetalDNA TotalScreen include** anche la ricerca di alcune mutazioni responsabili della Fibrosi Cistica Materna come già riportato nella descrizione del FetalDNA Cariotipo Plus (del quale è stata presa visione).

Si include anche la ricerca delle delezioni degli esoni 7 e 8 del gene SMN1 e del gene SMN2. Tale ricerca esclude la quasi totalità delle alterazioni molecolari associate alla SMA, ma esistono mutazioni rarissime che con tale test è impossibile indagare.

Il **FetalDNA Total Screen include** la ricerca di **agenti infettivi** presenti nel sangue della gestante, per cui è possibile rilevare un eventuale positività precocemente, prima che si positivizzino i test anticorpali routinariamente impiegati in corso di gravidanza. Tale indagine per quanto certa e approfondita non esclude l'esistenza di danni fetali conseguenti a tali infezioni allorché incorse prima o successivamente al test.

Il **FetalDNA Total Screen include** la ricerca delle mutazioni ad oggi associate alla predisposizione al **parto pretermine**. Come meglio specificato nella risposta tale esame non esclude che il parto pretermine possa avvenire per ragioni diverse su basi cliniche.

Il **FetalDNA Total Screen include** la valutazione del rischio di **preeclampsia** su base biochimica. Tale indagine esprime un valore di rischio e quindi, anche se di grande utilità per il medico curante, non può fornire certezze.

Il **FetalDNA Total Screen include** anche la ricerca delle mutazioni più frequenti responsabili di **trombofilia ereditaria**. Tali indagini ritenute da una larga parte della letteratura internazionale utili per prevenire l'insorgenza di complicanze materno fetali (dall'aborto al ritardo di crescita, al distacco di placenta, fino alla trombosi) debbono essere valutate nel contesto clinico e non escludono l'esistenza di altri fattori causati dalle medesime problematiche.

NB: Si ribadisce ancora una volta che per quanto attiene alle microdelezioni queste verranno solo screenate senza che vi sia alcuna certezza diagnostica. Tali diagnosi, infatti, **NON SONO OGGETTIVAMENTE POSSIBILI CON NESSUNA NIPT ESISTENTE**. La loro esecuzione non essendo ancora approvata e riconosciuta dalle società scientifiche e dalle LLGG nazionali ed internazionali, deve essere considerata a solo titolo di ricerca scientifica e **NON** presenta valore clinico. Tuttavia, nei nostri test, tale ricerca, è risultata scientificamente affidabile. Si ribadisce ancora una volta che, per conferma o esclusione, si deve far riferimento solo ai test invasivi mediante tecnica Microarrays su materiale fetale prelevato attraverso Amniocentesi o Villocentesi.

Nel caso in cui la madre abbia il fattore RH negativo ed il padre RH positivo (entrambi documentabili e visibili al momento della richiesta del FetalDNA) è possibile richiedere gratuitamente l'analisi dell'**RH fetale** (anche se la certezza assoluta di tale dato deve essere stabilita con le analisi convenzionali) **barrando la casella seguente:** SI NO

Firma / Firme
della paziente

Firma del medico
che ha raccolto il consenso

Come già detto, non essendo possibile accludere l'enorme corpus bibliografico, si riportano solo le maggiori Linee Guida più volte richiamate nel presente consenso:

- LLGG Position statement congiunto SIGU e SIEOG 2004 - Uso appropriato delle tecniche di CMA (Chromosomal Microarray Analysis) nella diagnosi prenatale.
- LLGG Position statement congiunto SIGU e SIEOG 2017 - Uso appropriato delle tecniche di CMA (Chromosomal Microarray Analysis) nella diagnosi prenatale.
- LLGG Canadian Society "Prenatal genomic microarray and sequencing in canadian medical practice: towards consensus" (aprile 2015).
- LLGG documento congiunto del "Royal College of Pathology", della "British Society for Genetic Medicine" [Gardiner et al., 2015].
Position Paper American Society of Ultrasound in Ob/Gyn: Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis, e coll Maya, Ultrasound in Ob Gyn 26 July 2017.
- ISUOG updated consensus statement on the impact of cffDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice First published: 1 June 2017
- Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. ACOG. Committee Opinion. Reaffirmed 2017.