

CGS-infinity (Complete Genetic Scan - Infinity)

MODULO DI RICHIESTA DEL TEST E CONSENSO INFORMATO:

INFORMAZIONI SULLE POTENZIALITÀ E LIMITI DEL TEST DA COMPILARE IN STAMPATELLO

PARTNER FEMMINILE

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

Caucasica	Africana	Nord Africana	Asiatica	Altra
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fumatrice Sì No

INFORMAZIONI DELLA GRAVIDANZA

Parità _____
Gestazione
Singola Gemellare Monocoriale Gemellare Bicoriale
Gravidanza
Spontanea PMA omologa PMA eterologa (Età donante)
Data ultima mestruazione GG / MM / AAAA / /
Età gestazionale effettiva alla data del prelievo
SETTIMANE GIORNI
Peso _____ Altezza _____
Storia Clinica personale e familiare _____

INFORMAZIONI PRELIEVO

Voglio essere informato del sesso fetale? Sì NO

RICERCA ANTICORPI ANTI RECETTORE ALFA DEL FOLATO (FRAA) Richiedo che venga eseguito anche il test immunologico per la ricerca degli autoanticorpi contro il recettore alfa del folato, considerati dalla letteratura, tra le cause di carenza cerebrale di folati e di conseguenza correlati alla possibile insorgenza di disturbi dello spettro autistico nel nascituro.

MEDICO / LABORATORIO

Cognome del medico (dato obbligatorio) _____
Nome del medico (dato obbligatorio) _____
Telefono _____
Laboratorio / Centro Clinico Diagnostico di appartenenza (dato obbligatorio) _____
Via _____
CAP _____ Città _____
Email _____
Data GG / MM / AAAA / /
Firma del Sanitario che ha raccolto il consenso _____
Firma del Partner Femminile _____
Firma del Partner Maschile _____

PARTNER MASCHILE

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

Caucasica	Africana	Nord Africana	Asiatica	Altra
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Storia Clinica personale e familiare _____

INFORMAZIONI SULLE POTENZIALITÀ DEL TEST E ACCETTAZIONE DEI SUOI LIMITI

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) e per il nuovo FetalDNA - Complete Genetic Scan Infinity (CGS-Infinity) al quale mi sottopongo.

All'atto della richiesta di tale test genetico siamo stati perfettamente edotti del fatto che:

Il **FetalDNA Complete Genetic Scan (CGS) Infinity** rappresenta l'unico test NIPT a livello mondiale in grado di analizzare il **genoma fetale in modalità TRIO**, includendo contemporaneamente il profilo genetico dei genitori (brevetto depositato). L'esame si basa sulla combinazione di **due protocolli specifici per l'analisi dell'esoma**, eseguiti rispettivamente sul DNA fetale circolante e sul DNA genomico della coppia. Questa tipologia di studio, definita in letteratura internazionale **analisi TRIO**, viene normalmente effettuata solo tramite procedure invasive o postnatali.

Grazie all'elevata competenza e specializzazione dell'**Istituto di Genetica del Centro Altamedica**, i ricercatori sono riusciti per la prima volta a trasferire la stessa metodologia all'analisi dei **frammenti di DNA fetale circolanti nel sangue materno**, evitando così il ricorso a metodiche invasive.

Entrambi i protocolli si avvalgono della tecnologia di **Next Generation Sequencing (NGS)** per garantire un'analisi approfondita e di alta precisione. L'unico limite intrinseco del test è legato alla quantità e completezza del DNA fetale presente nel campione di sangue materno: in alcuni casi la frazione di DNA può risultare ridotta (condizione rilevabile durante l'analisi) o parzialmente incompleta (condizione non sempre prevedibile).

Il **CGS Infinity in modalità TRIO** è un test genetico avanzato progettato per individuare migliaia di **malattie monogeniche**, ossia patologie causate da alterazioni in un singolo gene. Il test si basa sull'analisi dell'**esoma**, la porzione più rilevante del DNA contenente le sequenze che codificano le proteine, eseguita **contemporaneamente nei genitori e nel feto**. Questo approccio consente di confrontare in modo diretto le varianti genetiche presenti nel bambino con quelle dei genitori:

- se una variante è condivisa con un genitore clinicamente sano, è possibile escludere con maggiore sicurezza che essa sia la causa della malattia;
- il test permette inoltre di ridurre significativamente il numero di **VUS (Varianti a Significato Incerto)**, ovvero alterazioni genetiche la cui implicazione clinica non è definita, poiché la loro trasmissione da un genitore sano suggerisce una probabile non patogenicità.

Grazie a questo approccio in TRIO, il CGS Infinity migliora l'accuratezza diagnostica, facilitando l'interpretazione clinica delle varianti genetiche e consentendo una diagnosi prenatale più affidabile e mirata.

Il FetalDNA comprende:

L'esame, come per tutti i test non invasivi sul DNA Fetale, in caso di positività, può condurre al necessario riscontro con tecniche invasive (Villocentesi o Amniocentesi) per conferma o esclusione dei sospetti rilevati.

1. FETALDNA CARIOTIPO + 90 SINDROMI DA MICRODELEZIONE (Indagini sul feto)

2. ESOMA FETALE IN TRIO

- a. **SCREENING DEL CARIOTIPO COMPLETO FETALE.** Accuratezza media del 99%.
- b. **SCREENING DI 90 SINDROMI DA MICRODELEZIONI.** Accuratezza media, variabile in base alla frazione fetale e dal tipo di malattia, circa l'85%.

1p31, microduplicazione	5q12, microdelezione	11p15-p14, microdelezione	17p11.2, Potocki-Lupski
1p36, microdelezione	5q35.3, Sotos	11q, Jacobsen	17p11.2, Smith-Magenis
1q21q32, monosomia	6p21, Displasia Cleidocraniale	11q23.3-q25, microdelezione	17p13.3, Miller-Dieker
1q21.1, microdelezione	6q24-q25, microdelezione	12q14, microdelezione	17q21, Koolen-de Vries
1q21.1, microduplicazione	7q11.23, microduplicazione	13q14, microdelezione	17q21.31, microduplicazione
1q23-qter, trisomia	7q11.23, Williams-Beuren	13q21-qter, monosomia	18p, microdelezione
1q41-q42, microdelezione	7q21.q31, trisomia	13q21-qter, trisomia	18pter-q12, trisomia
1q42-qter, monosomia	7q32-qter, monosomia	14q11-q22, microdelezione	18q, microdelezione
2p15-p16.1, microdelezione	7q32-qter, trisomia parziale	14q24-qter, trisomia	18q12-qter, trisomia
2q22.3, Mowat-Wilson	8p23.1, microdelezione	14q32.13, Wilms tipo 1	19p13, microduplicazione
2q33.1, microdelezione	8p23.1, microduplicazione	15q11, Angelman	19q13.11, microdelezione
2q33.1, microduplicazione	8q12.1-q21.2, microdelezione	15q11-q13, Prader-Willi	20p, trisomia
2q35, microduplicazione	8q13.3, Branchio oto renale	15q14, microdelezione	20p12, Alagille
2q37, microdelezione	8q21-qter, monosomia	15q22-qter, trisomia	20q13.1-q13.3, microduplicazione
3p11-p21, monosomia	8q21.11, microdelezione	15q26-qter, microdelezione	22q11.2, DiGeorge
3q22, Dandy-Walker	8q24.11, Langer-Giedion	15q26-qter, microduplicazione	22q11.2, microduplicazione
3p25-pter, monosomia	9p, microdelezione	15q26.1, Ernia diaframmatica Congenita tipo 1	22q13, Phelan-mcdermid
3q29, microdelezione	9q22.3-q33, microdelezione	16p11.2-p12.2, microdelezione	Xp11.3, microdelezione
3q29, microduplicazione	9q33.2-q34.3, microduplicazione	16p11.2-p12.2, microduplicazione	Xp11.23-p11.22, microduplicazione
4p16.3, Wolf-Hirschhorn	9q34, Kleefstra	16p13.3, Rubinstein-Taybi	Xp21.3, Lissencefalia X-linked
4q21-q31, monosomia	10q26, microdelezione	17q11.2, microdelezione	Xq27.3-q28, microduplicazione
4q31-qter, monosomia	11p, Potocki-Shaffer	17q11.2, microduplicazione	Xq28, microdelezione
5p, Cri-du-chat	11p13, WAGR		

- c. **ESOMA FETALE IN TRIO – Screening genetico fetale.** Il test **Infinity** consente l'esplorazione dell'**esoma clinico fetale**, mettendolo a confronto con quello dei genitori per una corretta interpretazione delle varianti genetiche, inclusa la classificazione delle **VUS (Varianti a Significato Incerto)**. Si tratta dell'unico test non invasivo al mondo capace di analizzare **oltre 5.000 geni**, permettendo di rilevare precocemente numerose **malattie monogeniche autosomiche recessive**, dominanti ed X-linked, anche determinate da varianti ex novo tra le più gravi e frequenti a insorgenza prenatale. Secondo la letteratura internazionale (OMIM, ClinVar, *Deciphering Developmental Disorders Study, Nature, 2017*), le tecnologie di sequenziamento dell'esoma clinico consentono oggi di studiare **più di 5.000 geni associati a circa 5.200 malattie monogeniche di rilevanza prenatale**. Il test **Infinity** è l'unico esame non invasivo che raggiunge questo livello di copertura, con un'**accuratezza media del 90%**, variabile in funzione della frazione di DNA fetale nel campione materno. **Nota:** sono escluse dall'analisi le varianti associate a predisposizioni genetiche per malattie **cardiovascolari, oncologiche e neurodegenerative**.
- d. Il test include inoltre lo screening per l'**Atrofia muscolare spinale (SMA)**, la **Distrofia Muscolare di Duchenne** e l'**X-Fragile**, eseguibile sul DNA della gestante.
- e. A richiesta è possibile eseguire anche il **test immunologico per la ricerca degli autoanticorpi contro il recettore alfa del folato**, considerati dalla letteratura, tra le cause di carenza cerebrale di folati e di conseguenza correlati alla possibile insorgenza di disturbi dello spettro autistico nel nascituro.

INFORMAZIONI SULLE POTENZIALITÀ DEL TEST E ACCETTAZIONE DEI SUOI LIMITI

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).

- Per quel che attiene alla ricerca delle anomalie fetali nel sangue materno (NIPT) ho perfettamente compreso che il test a cui mi sottopongo, come asserito dalle odierne Linee Guida in uso nel nostro Paese, non dà certezza diagnostica. Questa è fornita esclusivamente dai test invasivi (Amniocentesi e Villocentesi). Infatti, deve essere ben compreso che tutti i test sul DNA fetale (NIPT) sono sempre screening. Benché rari sono infatti segnalati casi di falsi positivi e falsi negativi. Accetto tale rara eventualità. La possibilità che si verifichino errate interpretazioni sul sesso fetale inoltre è del 3%. Tale evenienza non ha valore clinico ma deve essere conosciuta per il suo impatto emotivo.
- **Lo studio di circa 5.200 malattie sarà eseguito mediante lo studio dell'ESOMA clinico in TRIO.** L'accuratezza del test dipende dalla quantità e qualità del DNA fetale presente nel campione della madre. Nei primi studi pilota, propedeutici al deposito brevettuale, il test ha dimostrato **un'elevata efficacia diagnostica**, con una **sensibilità media del 99,5%** e una **specificità media del 95%**. In pratica, questo significa che riesce a rilevare correttamente la presenza della malattia nel **99,5% dei casi** in cui è effettivamente presente, e a **escluderla nel 95% dei casi** in cui non c'è. I cosiddetti falsi negativi (cioè casi in cui il feto è affetto da una malattia rara ma il test non la rileva) sono molto rari: circa **0,5 su 100 feti effettivamente affetti**, per ciascuna delle malattie considerate. I falsi positivi (cioè risultati che fanno pensare a una malattia in un feto sano) sono invece circa **5 su 100 feti non affetti**. Poiché le malattie genetiche, analizzate (se considerate una alla volta) sono già di per sé molto rare, la possibilità che il test dia un risultato sbagliato — soprattutto un falso negativo — è estremamente bassa, quasi solo teorica. Per questo motivo, ogni test positivo deve sempre essere confermato con un esame invasivo (come l'Amniocentesi o la Villocentesi), secondo quanto stabilito dalle Linee Guida nazionali, perché solo questi esami possono dare una diagnosi definitiva.
- La lista di oltre 5.000 geni studiati è reperibile e consultabile sul sito www.fetaldna.it/dettaglioindagini. Solo questa fa fede. Lo studio dell'ESOMA si basa sul principio della **targhetizzazione**, cioè focalizzando l'analisi solo sui geni noti e clinicamente rilevanti, ricercando in essi le varianti patogenetiche. Si ribadisce che solo questi, verranno ricercati, analizzati e esplorati per verificare eventuali varianti patogenetiche,
- **Inoltre, il NIPT non rileva i riarrangiamenti cromosomici bilanciati (che sono peraltro asintomatici).** Può non rilevare i mosaicismi cromosomici fetali e/o placentari (due linee cellulari con differente assetto cromosomico). I rarissimi difetti di metilazione, le Triploidie, le Poliploidie e tutti i riarrangiamenti cromosomici e molecolari non rilevabili con le tecniche di NIPT.
- Si ribadisce che, allorché il test di screening fornisca un **risultato positivo**, 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 il test NIPT, anche se utilizza tecnologie molto avanzate, può a volte non dare un risultato e quindi deve essere ripetuto (succede circa nell'1% dei casi, secondo la letteratura). Questo accade soprattutto quando la quantità di DNA fetale nel sangue materno è bassa (di solito sotto il 4%). In questi casi è consigliato fare una diagnosi invasiva, perché una bassa quantità di DNA fetale può essere collegata a un rischio maggiore di anomalie cromosomiche. Il test NIPT funziona confrontando la quantità di DNA dei cromosomi fetali presenti nel sangue della madre. La maggior parte di questo DNA viene dalla madre, e solo una piccola parte dal feto. Il test verifica se la quantità di DNA di un cromosoma è diversa dal normale: ad esempio, se c'è più DNA dal cromosoma 21, potrebbe indicare la sindrome di Down (trisomia 21). **Per essere affidabile, il test ha bisogno di almeno il 4% di DNA fetale** e che questo sia completo anche se frammentato (purtroppo questo può avvenire senza possibilità di verifica). Questo limite è stato stabilito con modelli statistici, perché al di sotto di questa soglia il test rischia di non rilevare alcune anomalie, portando a risultati falsamente negativi. Uno dei fattori che possono ridurre la quantità di DNA fetale è un peso corporeo materno elevato. Nelle donne in sovrappeso o obese, la quantità di DNA materno è maggiore e può "nascondere" quella fetale, aumentando la possibilità che il test non funzioni. Questo rischio è più alto con un indice di massa corporea (BMI) superiore a 30 (obesità) o tra 25 e 30 (sovrappeso). **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 di verificarne l'esistenza.**
- Quando sopraggiunge la necessità di ripetere il test, si effettua un nuovo prelievo di sangue **senza costi aggiuntivi**.
- **Nelle gravidanze gemellari con due feti diversi (dizigotiche), il test NIPT non può stabilire quale dei due feti abbia una possibile anomalia, né può valutare con precisione eventuali anomalie dei cromosomi sessuali.** Tuttavia, può rilevare se è presente o meno il cromosoma Y, che indica la presenza di almeno un maschio. Se viene trovato il cromosoma Y, non è possibile sapere se solo uno o entrambi i gemelli siano maschi. In caso di gravidanze iniziate con due o più feti, ma in cui uno o più si siano persi precocemente (vanishing twin), il DNA di questi feti può rimanere nel sangue della madre per un certo periodo. Questo può alterare i risultati del test, portando a falsi positivi, soprattutto se il feto perso aveva anomalie cromosomiche che hanno causato l'aborto. 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 feto abortito).
- In alcuni casi rari (circa 1-2%), può esserci una situazione chiamata "**mosaicismo cromosomico**", in cui alcune cellule hanno un numero di cromosomi diverso dalle altre. Questo può causare risultati non precisi con il test NIPT. Ad esempio, il test potrebbe segnalare un'anomalia cromosomica (risultato positivo), ma questa anomalia è presente solo nella placenta e non nel feto: in questo caso, il feto risulta sano con la diagnosi invasiva (falso positivo). Al contrario, il test potrebbe non rilevare alcuna anomalia (risultato negativo), ma l'anomalia è presente solo nel feto e non nella placenta: in questo caso, il feto risulta affetto dalla diagnosi invasiva (falso negativo).

INFORMAZIONI SULLE POTENZIALITÀ DEL TEST E ACCETTAZIONE DEI SUOI LIMITI

- **L'analisi viene effettuata in TRIO sul DNA dei genitori e del feto tramite sequenziamento dell'esoma clinico di circa 5.000 geni associati a circa 5.200 malattie monogeniche di rilevanza prenatale.** Per le performance del test si fa riferimento a quanto già riportato sopra sulle informazioni.

Firmando questo modulo, dichiaro:

- di aver letto e compreso le informazioni riportate nel presente consenso informato, in conformità a quanto previsto dalla Legge 22 dicembre 2017, n. 219 ("Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento");
- di aver avuto la possibilità di porre domande al medico sugli obiettivi, i benefici e i possibili rischi del test, ricevendo risposte chiare ed esaurienti;
- di essere consapevole che, secondo le Linee Guida nazionali (ad esempio, LGG SIMGeN-SIGU e indicazioni del Ministero della Salute), è raccomandata una consulenza genetica professionale sia prima che dopo l'esecuzione del test;
- di essere stato/a informato/a della possibilità di consultare il sito www.fetaldna.it per ottenere ulteriori informazioni e aggiornamenti

CAMPO OBBLIGATORIO

dichiariamo **DI AVER BEN COMPRESO** i limiti del test di screening prescelto

dichiariamo **DI NON AVER BEN COMPRESO** i limiti del test di screening prescelto

Firma del
Partner Femminile

Firma
del Partner Maschile

Firma del Sanitario
che ha raccolto il consenso

Data
GG / MM / AAAA

- normativi, tecnici e medici relativi al test FetalDNA;
- di essere consapevole che le informazioni disponibili sul sito www.fetaldna.it non sostituiscono la consulenza medica, la diagnosi o il trattamento forniti da un professionista sanitario qualificato.

La privacy è una priorità per ALTAMEDICA. Artemisia SpA, con sede legale in Roma, Viale Liegi, 41, in qualità di titolare del trattamento, la informa che i dati saranno gestiti in ottemperanza a quanto disposto dalla normativa vigente e dal regolamento UE n.2016/679. L'identità e tutti i dati che si riferiscono alle informazioni personali saranno confidenziali e solo il personale autorizzato potrà accedere a queste informazioni, insieme alle autorità competenti quando richiesto dalle leggi della giurisdizione locale. Desideriamo informarVi che i dati personali saranno trattati esclusivamente per: (1) adempiere agli obblighi derivanti dalla fornitura dei servizi da Lei sottoscritti; (2) A scopo di ricerca, pubblicazioni scientifiche e presentazioni, a condizione che rimanga anonimo e che non sia possibile l'identificazione durante l'analisi dei dati, che verranno rimossi da qualsiasi pubblicazione.

Autorizziamo

Non Autorizziamo

che al termine delle analisi genetiche il materiale biologico venga conservato in forma anonima o comunque pseudonimizzata, ed utilizzato ad esclusivo scopo di ricerca e di studio ai fini scientifici.

Firma del
Partner Femminile

Firma
del Partner Maschile