

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

Il Vera Prenatal test è un esame prenatale non invasivo che permette l'analisi del DNA fetale libero circolante, isolato da un campione di sangue materno, e ne valuta la presenza di aneuploidie fetali comuni in gravidanza. Il test pertanto, valuta le aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13 e dei cromosomi sessuali (X e Y) e comprende la determinazione del sesso fetale (opzionale). Le aneuploidie sono anomalie cromosomiche caratterizzate da alterazioni del numero dei cromosomi, cioè da un numero maggiore o minore di cromosomi rispetto al numero standard. Si parla, ad esempio, di trisomia quando si riscontra la presenza di un cromosoma in più, o di monosomia quando si riscontra l'assenza di un cromosoma. Questo test prevede anche la possibilità, ove **espressamente** richiesto, di eseguire un approfondimento di secondo livello, che consente di individuare la presenza nel feto delle aneuploidie e le alterazioni cromosomiche strutturali di ogni cromosoma. L'analisi non può essere integrata con richiesta effettuata successivamente all'inizio dell'esame.

- Il **Vera Prenatal test** rileva le Aneuploidie a carico dei cromosomi 21, 18, 13 e dei cromosomi sessuali (X e Y) e comprende anche la determinazione del sesso (opzionale).
- Il **Vera Prenatal Test + Pannello di Microdelezioni**, rileva le Aneuploidie a carico dei cromosomi 21, 18, 13 le aneuploidie dei cromosomi sessuali (X e Y), comprende anche la determinazione del sesso (opzionale) e inoltre permette di rilevare alcune tra le più comuni microdelezioni (Sindrome di Di George, Sindrome di Cri-du-chat, Sindrome di Prader-Willi/ Angelman, Sindrome da delezione 1p36, Sindrome di Wolf-Hirschorn).
- Il **Vera Prenatal Test + Plus**, consente di rilevare le aneuploidie e le alterazioni cromosomiche strutturali del feto a carico di ogni cromosoma.
- Il **Vera Prenatal Test + Plus + Pannello di Microdelezioni**, consente di rilevare le aneuploidie e le alterazioni cromosomiche strutturali del feto a carico di ogni cromosoma inoltre permette di rilevare anche alcune tra le più comuni microdelezioni (Sindrome di Di George, Sindrome di Cri-du-chat, Sindrome di Prader-Willi/ Angelman, Sindrome da delezione 1p36, Sindrome di Wolf-Hirschorn).

Modalità di esecuzione del test:

Durante la gravidanza, alcuni frammenti del DNA del feto circolano nel sangue materno. Tale DNA proviene dal trofoblasto (un tessuto che fornisce nutrimento all'embrione) che forma la placenta. Si stima che il 2-6% del DNA nel sangue delle donne in gravidanza è di origine fetale. Alcuni studi hanno dimostrato che il DNA fetale può essere trovato già alla 7ª settimana di gestazione e la sua quantità aumenta con il progredire della gravidanza e scompare subito dopo il parto. Esso può essere quindi raccolto tramite un prelievo venoso della madre.

La quantità di DNA fetale circolante dalla 10ª settimana di gestazione è sufficiente per garantire l'elevata specificità e sensibilità del test. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, 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 mediante l'innovativa tecnologia di sequenziamento massivo parallelo (MPS) dell'intero genoma fetale, utilizzando strumentazioni innovative (NextSeq™ 500, ILLUMINA). Le sequenze cromosomiche vengono successivamente quantificate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica, per determinare la presenza di eventuali aneuploidie cromosomiche fetali.

Limiti del test:

Il test è stato validato su gravidanze singole o gemellari, monozigotiche o dizigotiche, con almeno 10 settimane di gestazione.

- Il **Vera Prenatal test** valuta solo le aneuploidie a carico dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y, pertanto, **non può escludere la presenza di tutte le anomalie cromosomiche fetali**.
- Il **Vera Prenatal test + Plus + Pannello di microdelezioni** valuta:
 1. LE ANEUPLOIDIE A CARICO DI OGNI CROMOSOMA,
 2. LE ALTERAZIONI CROMOSOMICHE STRUTTURALI DEL FETO CON UNA RISOLUZIONE FINO A 7 Mb.
 3. Con l'aggiunta delle microdelezioni valuta anche alcune tra LE PRINCIPALI MICRODELEZIONI. (Sindrome di Di George, Sindrome di Cri-du-chat, Sindrome di Prader-Willi/ Angelman, Sindrome da delezione 1p36, Sindrome di Wolf-Hirschorn).

IL VERA PRENATAL TEST + PLUS + PANNELLO DI MICRODELEZIONI RIESCE PERTANTO A RILEVARE IL 99,1% DELLE ANOMALIE CROMOSOMICHE FETALI RICONTRATE ALLA NASCITA.

Entrambi i test non sostituiscono la diagnosi prenatale invasiva (Amniocentesi o Villocentesi). L'esame infatti non è in grado di evidenziare riarrangiamenti cromosomici bilanciati, alterazioni cromosomiche strutturali, alterazioni parziali dei cromosomi analizzati, mosaicismi cromosomici fetali e/o placentari (cioè la presenza di due linee cellulari con differente assetto cromosomico), mutazioni puntiformi, delezioni/duplicazioni di uno o più esoni, difetti di metilazione, poliploidie. Il test non evidenzia altre malformazioni o difetti non specificamente ricercati. In particolare, l'esame non evidenzia la presenza di malattie genetiche ereditarie a trasmissione mendeliana. Nella gravidanza gemellari non è possibile distinguere la condizione del singolo feto, né di valutare le aneuploidie dei cromosomi sessuali ma solo quelle relative ai cromosomi 13, 18, 21. E' tuttavia possibile riscontrare la presenza/assenza del cromosoma Y. Nel caso in cui venga individuata la presenza del cromosoma Y, non è possibile valutare se solo uno o entrambi i feti siano di sesso maschile. **Nelle gravidanze iniziate come gemellari o plurime**, seguite dall'aborto spontaneo di uno o più feti con riassorbimento della camera gestazionale, 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 feto abortito).

Non è possibile eseguire il test a gravidanze plurigemellari (trigemellari o più).

Nei casi di aborto pregresso, spontaneo di uno o più feti o terapeutico a causa di diagnosi di feto affetto da cromosomopatia, 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 feto abortito).

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

Una eventuale trasfusione e/o trapianto di organo potrebbe alterare i risultati del test.

Il test potrebbe dare un risultato positivo in caso di mosaicismo cromosomico, ma questo potrebbe essere confinato alla placenta.

Il sesso fetale viene indicato come maschile o femminile, basandosi sulla presenza o assenza del cromosoma Y.

Le gravidanze con riscontri ecografici suggestivi di patologia fetale dovrebbero essere studiate con altri tipi di indagini prenatali, quali il cariotipo fetale molecolare su villi coriali o liquido amniotico, in considerazione del maggiore detection rate.

Esiste la possibilità di identificare con questo test, anomalie dei cromosomi sessuali presenti nella madre (omogenee o a mosaico) che possono interferire con l'accuratezza dei risultati riguardanti i cromosomi sessuali fetali. Benché questo test sia molto accurato, i risultati non sono diagnostici e devono essere valutati nel contesto del quadro clinico della paziente e della anamnesi familiare.

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

In donne sottoposte a trapianto e/o a trasfusioni, il test potrebbe generare risultati falsati.

Non è possibile eseguire questo test su donne portatrici esse stesse di aneuploidie.

Risultati possibili del test:

"Aneuploidia rilevata" - Presenza di aneuploidia cromosomica: indica che il test ha rilevato nel feto una aneuploidia a livello di uno (o più) dei cromosomi investigati (21, 18, 13, X o Y). Tale risultato indica che il feto presenta una delle condizioni cromosomiche indicate ma non assicura che il feto abbia tale condizione. Il follow-up consigliato è un test di diagnosi prenatale invasiva, come il prelievo dei villi coriali (Villocentesi) o l'Amniocentesi. 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.

"Nessuna Aneuploidia rilevata" - Assenza di aneuploidia cromosomica: indica che il test non ha rilevato la presenza di aneuploidie cromosomiche nei cromosomi esaminati. Tale risultato indica che il feto non presenta aneuploidie a livello dei cromosomi investigati (21, 18, 13, X o Y) ma 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.

"Sospetta Aneuploidia" - indica che il test ha rilevato un sospetto di aneuploidia cromosomica.

Entrambi i risultati "Aneuploidia sospetta (Borderline Value)" e "Aneuploidia rilevata" devono essere confermati da amniocentesi o villocentesi se si desidera una diagnosi più definitiva.

In alcuni casi il test potrebbe produrre un risultato non ottimale. In questo caso verrà richiesto alla gestante il prelievo di un nuovo campione ematico (gratuito) al fine di ripetere l'esame.

Nel caso in cui sia stata richiesta anche l'analisi del sesso del feto, verrà fornito anche questo risultato.

Accuratezza del test:

L'esame ha dimostrato, in studi di validazione pre-clinica, un'attendibilità superiore al 99% nel rilevare la presenza di: trisomia 21, trisomia 18 e la trisomia 13, e un'attendibilità superiore del 95% per rilevare la Monosomia X, con percentuali di falsi positivi <0.1%.

L'attendibilità per i cromosomi sessuali è del 99%.

Per ciò che concerne le delezioni e le alterazioni cromosomiche strutturali non è possibile attualmente avere una stima realistica dell'attendibilità del test a causa dei pochi campioni positivi analizzati. Pertanto, tale approfondimento ad oggi non è consigliato dalle linee guida del Consiglio Superiore di Sanità del Ministero della Salute e dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU).

Inoltre, sebbene l'errore del test è basso, questo tuttavia non è escludibile.

Tempi di refertazione:

I tempi stimati di refertazione per il **Vera Prenatal test** sono di circa 24-48 dall'arrivo del campione in sede.

I tempi stimati di refertazione per il **Vera Prenatal test + Plus** sono di circa 7 giorni lavorativi dall'arrivo del campione in sede.

I tempi stimati di refertazione per il **Vera Prenatal test + Pannello di microdelezioni** sono di circa 7 giorni lavorativi dall'arrivo del campione in sede.

I tempi stimati di refertazione per il **Vera Prenatal test + Plus + Pannello di microdelezioni** sono di circa 7-10 giorni lavorativi dall'arrivo del campione in sede.

Tali termini, tuttavia, non sono perentori e potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti del test o dubbi interpretativi.

Prelievi esterni, privacy e smaltimento dei campioni:

L'esame verrà eseguito presso **AMES Centro Polidiagnostico Strumentale S.R.L. con sede in Casalnuovo di Napoli alla via Padre Carmine Fico 24 – 0815224316 – www.centroames.it – centroames@libero.it** dove si procederà ad identificare i campioni biologici con codice a barre e ID numerico. Nel caso in cui il prelievo venga eseguito presso una struttura esterna, il campione verrà identificato con apposito codice a barre e ID numerico e successivamente inviato al medesimo Centro AMES per l'esame.

Tutti i dati verranno trattati con estrema riservatezza e secondo le vigenti leggi sulla Privacy (Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n° 196). 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 ad essi.

Trascorsi 60 giorni dall'emissione del referto i campioni biologici saranno smaltiti secondo la normativa vigente.

Alternativa al Vera Prenatal test:

Il test prenatale non invasivo che analizza il DNA fetale presente nel sangue materno, è solo una delle opzioni per la gestante per determinare la presenza di alcune patologie cromosomiche durante la gravidanza. Esistono diversi altri screening effettuabili in questo periodo gestazionale. In particolare, un'indagine citogenetica (cariotipo fetale tradizionale) o molecolare (cariotipo fetale molecolare) più approfondita può essere ottenuta mediante "diagnosi prenatale invasiva", che può essere eseguita su villi coriali o liquido amniotico. Il prelievo dei villi coriali (tessuto placentare che, pur essendo separato dal feto, ne contiene lo stesso DNA), o villocentesi, è effettuato tra la 11^a e la 12^a settimana di gestazione e consiste nel prelievo, sotto controllo ecografico, di un piccolo campione di villi coriali mediante una puntura attraverso l'addome materno. Tale prelievo comporta un rischio di aborto inferiore al 2%. Il cariotipo fetale viene condotto sulle cellule fetali (o dal DNA estratto da queste cellule) contenute nei villi coriali. Il prelievo del liquido amniotico o amniocentesi viene eseguito mediante puntura transaddominale ecoguidata tra la 16^a e la 18^a settimana di gravidanza e comporta un rischio di aborto inferiore all'1%. In questo caso, il cariotipo fetale viene condotto sulle cellule fetali (o dal DNA estratto da queste cellule) presenti nel liquido amniotico. Le suddette indagini possono inoltre fornire un'analisi cromosomica completa del feto e sono fortemente raccomandate, in particolar modo, alle pazienti con età superiore ai 35 anni.

Consenso informato n..... (Riservato al laboratorio AMES)

Gestante:

epoca gestazionale:

La gestante con la sottoscrizione del presente consenso informato, dichiara di sottoporsi al test prenatale non invasivo su sangue materno, denominato Vera Prenatal test, per sua libera scelta, libera da condizionamenti e senza pressione altrui, sottoponendosi all'esame esclusivamente per scelta personale o per indicazioni mediche che lo ritengano opportuno.

La gestante dichiara inoltre di aver compreso quanto sopra esposto:

Pertanto, letto quanto sopra ed avutane piena comprensione, avendo compreso e valutato tutti gli aspetti, come sopra riportati, inerenti l'esame prenatale non invasivo mediante analisi del DNA fetale dal sangue materno, in particolar modo riguardo l'affidabilità del test, le relative percentuali di errore e le alternative al test, quali le tecniche di diagnosi prenatale invasiva,

PRESTO / NON PRESTO

il consenso all'esecuzione del suddetto esame, accettandone la tempistica stimata di refertazione con termini non perentori, i relativi rischi di errore ed i limiti intrinseci al test. Dichiaro di aver ricevuto una dettagliata informazione inerente l'esame prenatale non invasivo mediante analisi del DNA fetale dal sangue materno, in particolar modo riguardo l'affidabilità del test, le relative percentuali di errore e le alternative al test, quali le tecniche di diagnosi prenatale invasiva e di avere compreso l'utilità ed i limiti della analisi genetica propostami, che ho

ACCETTATO / RIFIUTATO

La sottoscritta dichiara di aver letto e compreso l'informativa ex art. 13 D.lgs 196/2003, concernente "la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali", ed autorizza il personale del laboratorio AMES srl al trattamento dei propri dati personali. Inoltre la sottoscritta dà il consenso al trattamento dei propri dati analitici, nel rispetto dell'anonimato, per eventuale utilizzo a scopo di ricerca e/o statistico.

Le decisioni conseguenti il risultato di tale indagine non rientrano nelle responsabilità del Centro AMES e dei suoi operatori.

Il presente consenso viene richiesto e rilasciato in ottemperanza a quanto disposto dalla normativa vigente ed, in particolare ai sensi della legge n.675 del 31/12/1996 e successive modifiche ed integrazioni, e del Decreto Legislativo n 196 del 30 giugno 2003.

La informiamo inoltre che, trattandosi di dati sensibili di cui all'art. 22 della legge 675/96 sulla tutela dei dati personali (idonei cioè a rivelare le origini genetiche, etiche, 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).

La informiamo espressamente che trova applicazione nel presente consenso quanto previsto dall'articolo 23 della legge numero 675/96.

Con l'accettazione della presente, i genitori sollevano AMES e/o gli operatori, dal dovere di riservatezza (ai fini del già citato articolo della legge sulla privacy) nei confronti del medico curante lasciando AMES libero di informare i sanitari interessati sull'esame e i suoi esiti.

Contestualmente gli stessi genitori dichiarano di essere stati informati pienamente in ottemperanza a quanto previsto dalla normativa vigente.

Dichiaro di aver ben compreso ed accettato quanto sopra specificato.

Data,

Firma della gestante

Il Professionista che ha raccolto il consenso:

Io sottoscritta

DICHIARO

di aver ricevuto in sede di *counseling* pre test avvenuto il giorno _____ dal Dottor Francesco Bellitti, informazioni specifiche e dettagliate riguardo all'indagine genetica prenatale non invasivo mediante analisi del DNA fetale su sangue materno che mi appresto ad eseguire e di aver pienamente compreso e liberamente valutato la tecnica d'indagine adottata nonché le potenzialità ed i limiti del test; in particolar modo riguardo l'affidabilità del test, le percentuali di errore, le possibili cause dell'errore e/o del fallimento del test e le alternative al test, quali le tecniche di diagnosi prenatale invasiva e/o non invasiva. Attesto di aver letto nella sua totalità il modulo informativo, il consenso informato e che mi è stato spiegato in ogni sua parte e di aver compreso completamente il contenuto. Dichiaro altresì che eventuali domande da me poste hanno ricevuto risposte che considero esaurienti e, nello specifico:

- mi è chiaro il significato dei possibili risultati del test;
- mi è chiaro sia lo scopo del test, sia l'affidabilità, sia i limiti ed i potenziali rischi e benefici anche in confronto a test prenatali di screening o diagnostici alternativi;
- mi è chiaro che eventuali esiti inattesi potranno avere conseguenze mediche e psicologiche per me e la mia famiglia;
- mi è chiaro quali soggetti potranno avere accesso al campione ed all'esito del test;

ACCONSENTO

all'effettuazione del prelievo ematico ed all'esecuzione dell'analisi **Vera Prenatal Test®/Vera+Plus®**, conscia della tempistica di refertazione (con termini non perentori) e con le relative percentuali di fallimento del test ed i limiti intrinseci alla tecnologia di screening utilizzata

Inoltre,

Accenso

NON Accenso

al futuro utilizzo del materiale biologico, nel rispetto delle norme sulla privacy per ulteriori indagini e/o approfondimenti o per scopi di ricerca;

DICHIARO

che mi è stata prospettata prima della firma del presente consenso informato la possibilità di un *counseling* con i genetisti dell'Ames, sia in sede sia telefonicamente, che ho:

Accettato

Rifiutato

Ai sensi dell'art.13 del D.lgs n.196 del 30 giugno 2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali)

Accettato

Rifiutato

Il laboratorio AMES Srl al trattamento dei propri dati personali e sensibili, per la finalità e con modalità descritte nell'informativa (tale consenso sarà considerato valido per ogni ulteriore accesso sino ad eventuale revoca o rettifica da parte dell'interessato).

Autorizzo, inoltre, a fornire notizie relative al proprio stato di salute a:

Nessuno Familiari (nome e cognome)

Medico (nome e cognome)

Io sottoscritta dichiaro che quanto sopra corrisponde a verità e si impegna a comunicare tempestivamente ogni eventuale cambiamento di opinione in merito.

Data,

Firma della gestante

Il Professionista che ha raccolto il consenso: