

Screening della microdelezione 22q11.2 col test Harmony


UNA NUOVA OPPORTUNITÀ: LA REGIONE


22q11.2 è ora una nuova opzione aggiuntiva al test Harmony. Lo screening precoce della microdelezione 22q11.2 consente alla gestante di effettuare una scelta informata e di condurre una gestione ostetrica e neonatale appropriata in caso di diagnosi di microdelezione 22q11.2¹




Perchè raccomandare Harmony prenatal test

Vantaggi di Harmony test:

 Consente flessibilità di scelta delle opzioni aggiuntive per condizioni clinicamente rilevanti

 Fornisce risultati affidabili e tempestivi indipendentemente dalle opzioni richieste

 Minimizza le procedure invasive inutili grazie al basso tasso di falso positivo²

Harmony include solo opzioni clinicamente rilevanti e validate. Non vengono considerati pannelli generici che indagano microdelezioni estremamente rare o condizioni di dubbia utilità clinica. Ricorda che ogni condizione genetica indagata ha un suo tasso falso positivo associato che si aggiunge al tasso di falso positivo totale del test.

Prestazioni

Harmony Test ha un basso tasso di falso positivo cumulativo per le trisomie 21,18,13 e 22q11.2: <0.6%.

Delezione 22q11.2

	Sensibilità	Rischio di falso positivo
Interne alla regione tipica da 3Mb*	75% ³⁻⁴	0.5% ³⁻⁴

*Include anche le piccole microdelezioni atipiche localizzate internamente alla regione tipica da 3Mb

Tasso di falso positivo cumulativo per trisomie 21,18,13 e microdelezione 22q11.2	<0.6% ³⁻⁴
---	----------------------

Il tasso di falso positivo cumulativo per T21,18,13 è inferiore allo 0.1%⁵⁻⁶

Opzioni disponibili

- Harmony Prenatal Test: Valuta la probabilità di trisomie fetali 21, 18 e 13. Validato in gravidanze gemellari e ottenute mediante tecniche PMA, incluse gravidanze ottenute con donazione autologa ed eterologa di ovociti⁴.

Test Opzionali aggiuntivi:

- Sesso fetale[†]
 Monosomia X^{††}
 Intero pannello delle aneuploidie dei cromosomi sessuali^{††}
 Microdelezione 22q11.2^{††}

^{††} Solo gravidanze singole [†] Gravidanze singole e gemellari

Risultati possibili:

- Rischio aumentato di microdelezione 22q11.2: il test rileva una riduzione dei frammenti circolanti della regione 22q11.2 compatibile con la presenza di una delezione nel genoma fetale oppure in quello materno oppure in entrambi. È consigliabile eseguire una ecografia di II livello ed una diagnosi prenatale invasiva di conferma con l'applicazione del microarray. Se esso fornirà un risultato di normalità si valuti l'opportunità di estendere l'analisi microarray su DNA materno;

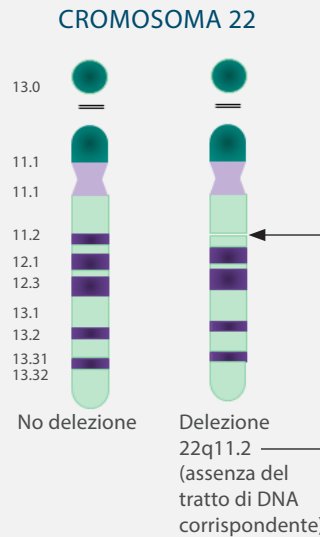
- Risultato suggestivo di un normale dosaggio della regione 22q11.2: il test non rileva una riduzione dei frammenti circolanti di questa regione. E' comunque utile ricordare che il test indaga il 95% delle microdelezioni che causano la sindrome 22q11 e pertanto rimane un rischio residuo, seppur estremamente ridotto, che il feto possa comunque avere la sindrome. Non è raccomandato modificare il percorso di sorveglianza ecografica e clinica di routine.

Una nuova opzione aggiuntiva: la delezione 22q11.2

La microdelezione 22q11.2 è il **più frequente** microriarrangiamento che colpisce il genoma umano⁷

Questa condizione ha una frequenza di circa **1 in 1000** in gravidanze ecografiche.⁸

Dopo la Sindrome di Down, la microdelezione 22q11.2 è la seconda causa più frequente di ritardo cognitivo



Identifica precocemente tramite il test Harmony le gravidanze che potrebbero avere un rischio aumentato:

- L'età materna non è un fattore di rischio per le microdelezioni⁸
- Circa il 90% dei pazienti non ha familiarità per la microdelezione 22q11.2⁷
- In alcuni casi con delezione l'ecografia può essere silente⁸
- La microdelezione 22q11.2 non può essere identificata con i metodi di screening tradizionali (es: test combinato) o mediante cariotipo convenzionale⁹

Clinicamente rilevante

La microdelezione 22q11.2 è causa di alcune condizioni descritte col nome di sindrome di DiGeorge e Velocardiofaciale (VCFS).

Alla nascita la microdelezione 22q11 ha manifestazioni cliniche variabili da individuo ad individuo, la cui entità non è prevedibile in epoca prenatale.

Le manifestazioni cliniche sono differenti e possono includere:⁷⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²

- Anomalie cardiache congenite
- Anomalie del palato
- Deficit immunitario
- Ipocalcemia
- Anomalie renali
- Difficoltà di apprendimento
- Ritardo di sviluppo
- Malattie psichiatriche
- Epilessia



- I test su DNA circolante nel plasma materno sono test di screening e non diagnostici. Pertanto, se una gravidanza è a rischio aumentato per delezione 22q11.2 già sulla base della storia familiare o di un dato ecografico allora è indicato eseguire direttamente una diagnosi prenatale invasiva senza effettuare il test di screening su DNA circolante.
- In caso di diagnosi prenatale invasiva per la ricerca della delezione 22q11.2 è raccomandata l'applicazione del microarray cromosomico che indaga tutte le microdelezioni tipiche e atipiche note.



L'identificazione precoce della microdelezione 22q11.2 può migliorare la gestione della gravidanza. In caso di diagnosi di delezione 22q11.2 è quindi consigliabile:¹²⁻¹⁴

- effettuare un'ecografia di II livello con ecocardiogramma fetale per valutare la presenza e l'entità delle anomalie cardiache, del palato, dei reni ecc.
- Parto presso un centro di cura di terzo livello

Il test Harmony è marchiato CE-IVD secondo la Direttiva 98/79/EC

Harmony è un test di screening non invasivo (NIPT) basato sull'analisi del DNA libero circolante del plasma materno che non sostituisce la diagnosi prenatale.

- Il test non valuta il rischio di altre condizioni diverse da quelle che non sono oggetto dell'indagine prescelta.

- E' opportuno che le gestanti discutano i risultati ad alto rischio con il loro ginecologo di riferimento per l'interpretazione del risultato e la gestione del test invasivo test di conferma.

1. McDonald-McGinn et al. Nature Reviews Disease Primer. 2015 Nov 19.
2. Wax et al. J Clin Ultrasound. 2015 Jan;43(1):1-6
3. IFU-1290 Harmony IVD Kit Instructions for Use
4. Schmid et al. Fetal Diagn Ther. 2017 Nov 8. doi: 10.1159/000484317
5. Norton et al. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589-97.
6. Stokowski et al. Prenat Diagn. 2015 Oct; DOI: 10.1002/pd.4686
7. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23

8. Grati et al. Prenat Diagn. 2015 Aug;35(8):801-9.
9. Bassett et al. J Pediatr. 2011 Aug;159(2):332-9.
10. McDonald-McGinn et al. Genet Med. 2001 Jan-Feb;3(1):23-9.
11. McDonald-McGinn et al. Genet Couns. 1999;10(1):11-24.
12. McDonald-McGinn et al. GeneReviews (2013) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
13. Grati FR and Gross SJ. Under revision for publication
14. Bassett et al, Prenat Diagn. 2017 Jan;37(1):61-69.