Test genetici per la riproduzione
Spiegati

2025

PERIODO PRECONCEZIONALE

Il cariotipo (analisi cromosomica) valuta il numero e la struttura dei cromosomi nelle cellule. Gli individui con problemi di fertilità hanno una probabilità maggiore di anomalie cromosomiche, sia numeriche che strutturali.

L'analisi cromosomica può essere utile per identificare la causa dell'infertilità e offrire alle coppie diverse opzioni riproduttive, tra cui il test genetico preimpianto per le aneuploidie (PGT-A) o per i riarrangiamenti strutturali (PGT-SR), la donazione di gameti o l'adozione.

ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Mcheik S, Peramo B, Quenby S, Nielsen HS, van der Hoorn ML, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023 Mar 2;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002. PMID: 36873081; PMCID: PMC9982362.

Lo screening del portatore (carrier screening) consente di valutare il rischio riproduttivo per una serie di condizioni autosomiche recessive e legate al cromosoma X. I portatori di queste condizioni sono generalmente asintomatici e possono non avere una storia familiare nota; tuttavia, in determinate circostanze, possono trasmettere la patologia alla prole. Si stima che 1–2 coppie su 100 presentino un rischio aumentato per queste condizioni.

Lo screening del portatore è raccomandato in fase preconcezionale per supportare le coppie o i singoli individui nel prendere decisioni riproduttive informate qualora venga identificato un rischio. I test di carrier screening possono essere mirati o universali.

Il carrier screening mirato si basa sulla storia familiare dell'individuo o sulla maggiore prevalenza di alcune malattie in specifiche popolazioni (ad esempio la beta-talassemia a Cipro o la malattia di Tay-Sachs nella popolazione ashkenazita).

Il carrier screening universale consente invece lo screening simultaneo di numerose patologie genetiche, indipendentemente dall'ascendenza o dall'origine geografica.

Henneman L et al., Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet. 2016 Jun;24(6):e1–e12. doi: 10.1038/ejhg.2015.271. Epub 2016 Mar 16. Erratum in: Eur J Hum Genet. 2017 Nov;25(11):1291.

Committee Opinion No. 690.Summary:. Carrier screening in the age of genomic medicine. Obstet Gynecol 2017;129:e35–40. doi:10.1097/AOG.0000000000001947Gregg AR et al., ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Oct;23(10):1793–1806).

Il test per la premutazione dell'X fragile analizza il gene FMR1, localizzato sul cromosoma X, per determinare il numero di ripetizioni CGG.

Le donne portatrici di una premutazione (55–200 ripetizioni CGG) nel gene FMR1 presentano un rischio aumentato di sviluppare una condizione nota come insufficienza ovarica primaria associata all'X fragile (FXPOI), caratterizzata da una ridotta funzione ovarica in giovane età.

Circa il 20% delle donne portatrici della premutazione può andare incontro a FXPOI. Le linee guida ESHRE sulla gestione delle donne con POI suggeriscono che «il test per la premutazione dell'X fragile è indicato in tutte le donne con diagnosi di POI».

European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016 May;31(5):926–37. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.

Il test per la fibrosi cistica (CF) è raccomandato negli uomini con azoospermia ostruttiva idiopatica, come indicato dalle linee guida congiunte AUA/ASRM. Inoltre, anche i pazienti con agenesia bilaterale congenita dei dotti deferenti (CBAVD) possono beneficiare di questo test, poiché varianti del gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) sono riscontrate fino nell'80% degli uomini affetti da questa condizione.

Schlegel, P. N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C. J., Eisenberg, M. L., Lamb, D. J., Mulhall, J. P., Niederberger, C., Sandlow, J. I., Sokol, R. Z., Spandorfer, S. D., Tanrikut, C., Treadwell, J. R., Oristaglio, J. T., & Zini, A. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I,. Fertility and Sterility, 2021, Volume 115, Issue 1, 54 – 61.

Il test per le microdelezioni del cromosoma Y analizza una regione del cromosoma Y nota come fattore di azoospermia (AZF), che contiene geni responsabili della produzione degli spermatozoi nell'uomo.

Le microdelezioni del cromosoma Y presentano un'elevata incidenza negli uomini infertili e il test è raccomandato nei soggetti con azoospermia (assenza di spermatozoi) o oligozoospermia (basso numero di spermatozoi).

Krausz C, Navarro-Costa P, Wilke M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State of the art 2023. Andrology. 2023 Sep 6. doi: 10.1111/andr.13514. Epub ahead of print. PMID: 37674303.

PERIODO PLEIMPLANTO

Il test genetico preimpianto (PGT) consente l'analisi genetica degli embrioni generati mediante procedure di procreazione medicalmente assistita (PMA). Generalmente, il PGT prevede l'analisi di un piccolo numero di cellule prelevate mediante biopsia dalla porzione extra-embrionale dell'embrione in sviluppo tra il 5° e il 7° giorno dopo la fecondazione.

Il PGT può avere diverse finalità:

1. **Aneuploidie (PGT-A):** Il PGT-A viene utilizzato per identificare anomalie cromosomiche numeriche (aneuploidie) negli embrioni prima del trasferimento in utero. Questo test consente di individuare anomalie che potrebbero compromettere il potenziale di sviluppo embrionale o determinare gravidanze cromosomicamente anomale, con un conseguente aumento del rischio di aborto spontaneo.Le indicazioni per il PGT-A includono l' età materna avanzata (AMA),il fallimento ripetuto dell'impianto (RIF), il fattore maschile severo (SMF) e le coppie con cariotipo normale che abbiano sperimentato abortività ricorrente (RM).

   ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group; Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, Gontar J, Goossens V, Maurer M, Spinella F, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa017. doi: 10.1093/hropen/hoaa017. PMID: 32500102; PMCID: PMC7257111.,

   ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, Montjean D, Toth B, Vermeulen N, Macklon N. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. Hum Reprod Open. 2023 Jun 15;2023(3):hoad023. doi: 10.1093/hropen/hoad023. PMID: 37332387; PMCID: PMC10270320.

2. **Riarrangiamenti strutturali (PGT-SR):** Il PGT-SR viene utilizzato per analizzare embrioni ottenuti da coppie in cui uno o entrambi i partner sono portatori di un riarrangiamento cromosomico strutturale. I riarrangiamenti strutturali più comuni includono le traslocazioni reciproche, le traslocazioni robertsoniane e le inversioni.Lo scopo di questo test è identificare gli embrioni cromosomicamente normali o quelli che hanno ereditato il riarrangiamento bilanciato dal genitore portatore.

   ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group; Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, Gontar J, Goossens V, Maurer M, Spinella F, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa017. doi: 10.1093/hropen/hoaa017. PMID: 32500102; PMCID: PMC7257111.

3. **Patologie monogeniche (PGT-M):** Il PGT-M viene utilizzato per valutare la trasmissione di malattie genetiche ereditarie negli embrioni. Il PGT-M rappresenta un'opzione per i pazienti a rischio di trasmettere ai propri figli una condizione autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X.Il PGT-M viene inoltre impiegato per l'identificazione di varianti patogenetiche del DNA mitocondriale (mtDNA), nonché per la tipizzazione dell'antigene leucocitario umano (HLA).

   ESHRE PGT-M Working Group; Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, Dreesen J, Giménez C, Goossens V, Kakourou G, Vermeulen N, Zuccarello D, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa018. doi:10.1093/hropen/hoaa018. PMID: 32500103; PMCID: PMC7257022.

   ESHRE PGT Consortium Steering Committee; Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, Moutou C, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa021. doi: 10.1093/hropen/hoaa021. PMID: 32524036; PMCID: PMC7257038.

PERIODO PRENATALE

La valutazione genetica fetale durante la gravidanza è particolarmente rilevante nei casi ad alto rischio o dopo procedure di procreazione medicalmente assistita (PMA). I test prenatali si suddividono in:

Test prenatale non invasivo (NIPT): Il NIPT si basa sull'analisi del DNA fetale libero (cell-free DNA) circolante nel sangue materno. Il prelievo può essere effettuato già a partire dalla 10ª settimana di gravidanza. Questo test consente di individuare alterazioni cromosomiche numeriche responsabili della nascita di bambini affetti da specifiche sindromi cromosomiche (come la sindrome di Down, che si verifica quando sono presenti tre copie del cromosoma 21).

Il NIPT può essere utilizzato anche per lo screening di alcune patologie monogeniche o per confermare i risultati del PGT-A. Nonostante la sua elevata sensibilità e specificità, il NIPT rimane un test di screening per le aneuploidie fetali più comuni e non è considerato un test diagnostico.

American College of Obstetricians and Gynecologists' (ACOG) clinical recommendations for Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities (ACOG Practice Bulletin No. 226. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2020;136:e48–69, Hui, L., Ellis, K., Mayen, D., Pertile, M.D., Reimers, R., Sun, L., Vermeesch, J., Vora, N.L. and Chitty, L.S. (2023)

Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. Prenatal Diagnosis, 43: 814–828. https://doi.org/10.1002/pd.6357

Test prenatali invasivi: Si tratta di test genetici eseguiti su campioni fetali ottenuti mediante tecniche invasive, che includono (i) villocentesi (CVS), eseguita tra l'11ª e la 14ª settimana di gestazione su tessuto placentare (villi coriali); (ii) Amniocentesi, eseguita tra la 15ª e la 20ª settimana di gestazione sul liquido amniotico che circonda il feto; (iii) Prelievo di sangue fetale (FB), eseguito dopo la 18ª settimana di gestazione. Le indicazioni ai test prenatali invasivi possono includere un rischio aumentato evidenziato dal NIPT, la storia clinica della coppia, l'età materna avanzata (AMA), l'ansia genitoriale e le gravidanze ottenute tramite PMA.

In base all'indicazione clinica, sul campione prenatale ottenuto possono essere eseguiti diversi test genetici:

1. **Analisi cromosomica:** Può essere effettuata mediante due test distinti: PCR quantitativa fluorescente (QF-PCR) e cariotipo. In particolare, la QF-PCR consente una rapida identificazione delle alterazioni numeriche più frequenti dei cromosomi 13, 18, 21, X e Y. Queste anomalie numeriche sono spesso compatibili con la vita, ma possono causare gravi patologie genetiche. Il cariotipo valuta invece sia le alterazioni numeriche sia quelle strutturali di tutti i 46 cromosomi.
2. **Variazioni del numero di copie e polimorfismi a singolo nucleotide (CNV e SNP):** L'array–comparative genome hybridization (array-CGH) permette l'identificazione di variazioni submicroscopiche del numero di copie, mentre lo SNP-array consente l'individuazione di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), che possono essere responsabili di gravi patologie genetiche.
3. **Sequenziamento genico:** Include il test diretto delle mutazioni, i pannelli genici, il sequenziamento dell'esoma o del genoma, utilizzati per l'indagine di mutazioni geniche associate a malformazioni fetali e a patologie genetiche.

Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2022; 42(6): 796–803. https://doi.org/10.1002/pd.6157

Nota: A causa delle normative nazionali, la disponibilità e le caratteristiche dei test possono variare. Potrebbe essere necessaria una lettera di riferimento da parte di uno specialista o l'approvazione di un comitato scientifico.
Disclaimer: The English version, being the language in which the original ESHRE® document is published, shall always prevail.