



## LINEE GUIDA SULLE INDAGINI IN DIAGNOSI PRENATALE

### 1. Scopo

Il molteplice numero di conoscenze scientifiche prodotte e pubblicate ogni anno rende difficile, se non in ambito molto settoriale e specialistico, prendere decisioni cliniche basate sistematicamente sulle migliori prove scientifiche disponibili.

Le linee guida nascono per cercare di dare una risposta a questa difficoltà. Il “Manuale metodologico – come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”, prodotto nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dà di esse la seguente definizione: *“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”*.

Sempre secondo il PNLG, le linee guida dovrebbero consentire a tutti coloro che si occupano di sanità (clinici, amministratori, politici...) di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, *“riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali”*.

### 2. Introduzione

La diagnosi prenatale consente di predisporre la prevenzione della nascita di feti affetti e, laddove presenti, gli interventi terapeutici ottimali per il trattamento del feto/neonato affetto sia in utero che alla nascita.

Linee guida per le indicazioni a test genetici per la diagnosi prenatale sono un tentativo di stabilire un equilibrio tra rischio genetico, rischio della procedura e costo del servizio. La diagnosi prenatale è un intervento che viene generalmente fatto su un'indicazione precisa del tipo di patologia da diagnosticare, fondata sui fattori di rischio specifici derivanti da : fattori genetici (ad es. presenza di un affetto in famiglia, genitori portatori sani di una condizione genetica, ecc), fattori epidemiologici (ad es. rischio di S. Down per età materna avanzata), fattori legati a precedenti screening prenatali (ad es. rischio di S. Down da test combinato). La valutazione del rischio di patologia è compito della consulenza genetica. Numerose tecniche di screening sono correntemente usate per stimare il rischio di una coppia di avere un figlio con anomalie cromosomiche o genetiche.

L'attuale standard per lo studio dei cromosomi comprende allestimento di colture cellulari, a breve o lungo termine, finalizzate all'ottenimento di metafasi che dopo opportune tecniche di colorazione consentono di valutare il numero e la struttura dei cromosomi. Le diagnosi effettuate su DNA richiedono l'estrazione di DNA da materiale fetale in assenza di contaminazione da DNA materno e la ricerca di specifiche mutazioni in specifici geni. Il materiale biologico necessario per l'allestimento delle colture viene, attualmente, ottenuto con procedure invasive come amniocentesi, villocentesi o funicolocentesi. L'utilizzo di metodi invasivi fa di per se' prevedere rischi per l'incolumità del concepito; ad esempio il rischio di aborto legato all'invasività dell'amniocentesi e' circa 0.5-1%; mentre quello associato alla villocentesi e' del 2-4%. Queste considerazioni impongono il raggiungimento dei livelli massimi di qualità negli interventi di consulenza, prelievo fetale, analisi genetica, ed assistenza che devono essere efficacemente coordinati.

Il tipo di tecnica diagnostica da utilizzare deve essere appropriato al tipo di patologia a rischio. Ad esempio, sulla base di indicazioni cliniche ed anamnestiche, si può usare l'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) per verificare la presenza di microdelezioni non evidenziabili con le tecniche di citogenetica classica. La metodica FISH per il riscontro di aneuploidie autosomiche e/o dei cromosomi del sesso può essere appropriata per ottenere un rapido responso quando la paziente si trovi ad un'età gestazionale elevata (dopo 21 settimane di gestazione) o nel caso in cui all'ecografia siano riscontrate multiple anomalie congenite. In questo caso, la paziente ed il medico devono essere consapevoli dei limiti della metodica FISH e che le anomalie cromosomiche di struttura e rare trisomie non potranno essere evidenziate senza specifiche indicazioni clinico-diagnostiche.

La diagnosi prenatale, in considerazione dell'epoca in cui si effettuano le indagini, non permette di correlare in tempo reale il fenotipo con il genotipo. Pertanto in alcuni casi (es. malformazioni ecografiche) non e' possibile formulare una precisa diagnosi clinica. L'utilizzo di test genetici consente di identificare lo specifico difetto (es. anomalia cromosomica, mutazione genica ecc.) ed ha quindi un valore diagnostico anche se, in alcuni casi, le conseguenze sul fenotipo potranno essere valutate con certezza solo al momento della nascita a termine (o dopo interruzione di gravidanza). Nelle patologie ad insorgenza tardiva (es. malattia di Huntington, distrofia miotonica, ecc.) il test genetico si configura tra quelli di tipo "presintomatico".

Diverse centinaia di malattie genetiche sono oggi diagnosticabili mediante tecniche di genetica molecolare; in questi casi il trofoblasto e' il tessuto di elezione per effettuare la diagnosi prenatale, in quanto e' possibile ottenere DNA in breve tempo ed in quantità adeguata per l'esecuzione di diagnosi molecolari. Tuttavia, per alcuni tipi di malattie ereditarie la diagnosi di elezione si basa tuttora su test biochimici su cellule di colture del trofoblasto o di amniociti.

Generalmente la diagnosi prenatale viene richiesta per le più frequenti malattie genetiche (talassemia; fibrosi cistica, sindrome dell'X-fragile, ecc.) o per malattie genetiche più rare presenti in specifiche famiglie.

I test prenatali possono essere divisi in due categorie: test di screening e test diagnostici. Test di screening per anomalie cromosomiche sono lo screening su siero materno e l'esame ecografico ed hanno lo scopo di definire con più precisione il rischio di specifiche patologie fetali.

Test diagnostici comprendono esami genetici su campioni biologici prelevati mediante villocentesi, amniocentesi e cordocentesi.

### 3. Metodologia

Le seguenti linee guida sono state elaborate utilizzando i criteri e i metodi previsti dal Manuale Metodologico (“Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”) sviluppato nell’ambito del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG, maggio 2002).

Le fonti utilizzate nella stesura di queste linee guida sono state MEDLINE a partire dal 1990, Cochrane Library fino al 2003, le linee guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (ACOG, RCOG, SOCG), le linee guida nazionali di riferimento “Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico” (1° stesura, anno 2004).

Le parole chiave utilizzate per la ricerca su Web sono state “amniocentesi”, “villocentesi”, “cordocentesi”, “effetti collaterali”, “standard”, termini considerati rilevanti dal MeSH (Medical Subject Heading).

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni sono state classificate secondo il PNLG (Piano Nazionale Linee Guida) – Manuale Metodologico:

#### Livelli di evidenza

- I** Prove ottenute da almeno uno studio clinico controllato randomizzato e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

### Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.
- ✓** Condotta di "buona pratica clinica" basata sull'esperienza del gruppo che ha sviluppato le linee guida.

#### 3.1 Metodi usati per analizzare l'evidenza

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili, ma anche il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di grading.

#### 3.2 Metodi di stesura e validazione

Le presenti linee-guida sono state poste all'attenzione di tutti i Revisori che le hanno studiate, analizzate ed infine, una volta corrette, rivalidate ed approvate.

Estensione: ad opera di studiosi delegati a raccogliere ed analizzare il materiale bibliografico.

Revisione: ad opera dei maggiori esperti nazionali della materia e del Consiglio eletto tra gli Esperti della S.I.Di.P..

### 3.3 Descrizione del metodo di stesura e validazione

Nome dei primi Estensori Esperti: **Dott.ssa Alessandra Tiezzi, Dott. Alvaro Mesoraca, Dott. Stefano Cecchi**

### 3.4 Presentazione delle linee guida

Le presenti linee-guida vengono pubblicate sul Bollettino Ufficiale della Società di Diagnosi prenatale e Medicina Materno fetale, presentate alla Federazione delle Società Medico-scientifiche e al programma nazionale Linee Guida (ASSR e ISS), secondo quanto previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e nel decreto legislativo di razionalizzazione del SSN 229/99.

Valutazione del rischio genetico e individuazione delle tecniche di diagnosi prenatale più appropriate.

## 4. Metodologia

Le tecniche dirette sono quelle che permettono di verificare attraverso metodiche di indagini chimiche, biochimiche, genetiche o molecolari l'esistenza di una determinata affezione.

Esse si suddividono in test diagnostici, cioè esami diretti e mirati a riconoscere una patologia che ha come elemento basilare la presenza di quella specifica analisi (ad esempio il cariotipo nella diagnosi di trisomia 21) oppure di screening (bi-test, tri-test).

Tra le tre indagini maggiormente utilizzate si applica, usualmente, il seguente schema operativo: si sceglie l'esame invasivo più affidabile, a parità di affidabilità il meno rischioso, a parità di rischio il più precoce.

**Si raccomanda di proporre l'amniocentesi o il prelievo dei villi coriali per lo studio del cariotipo a tutte le donne gravide di età pari o superiore a 35 anni.**



In alcuni casi, tenendo conto delle risorse disponibili, di specifiche situazioni oggettive o di altri fattori, si può stabilire un diverso limite di età per offrire la diagnosi prenatale.

La consulenza genetica prima della procedura dovrebbe comprendere sia il confronto tra i rischi a cui viene sottoposto il feto durante la procedura e la probabilità del difetto cromosomico dovuta all'età della madre o ad altri fattori di rischio, sia un esame approfondito degli esiti potenziali associati alla nascita di un bambino con una determinata patologia genetica e a quelli connessi con un'eventuale interruzione di gravidanza di un feto affetto.

La consulenza genetica che deve precedere qualsiasi intervento di diagnosi prenatale avrà tra l'altro il compito di: valutare a) il rischio di ricorrenza di patologie genetiche già presenti nella famiglia, b) fattori prospettivi di rischio genetico (età materna avanzata, provenienza da zone o gruppi etnici ad alta frequenza di specifiche malattie, ad es. Tay-Sachs tra gli ebrei askenazi; consanguineità. Il consulente genetista potrà richiedere ulteriori indagini sui genitori per precisare ulteriormente il rischio per il feto e per meglio indirizzare l'intervento diagnostico. Dovrà, infine, offrire alla coppia a rischio le opzioni più appropriate per il controllo del rischio, definendo per ciascuna limiti e vantaggi.

**Lo studio del cariotipo dovrebbe essere proposto anche alle donne che hanno un precedente figlio affetto da anomalia dei cromosomi .**

**B**

La nascita di un nato morto o di un nato vivo con una aneuploidia può essere associata ad un aumentato rischio di ricorrenza e test genetici prenatali invasivi dovrebbero essere proposti in tutte le successive gravidanze alle gestanti con età inferiore ai 35 anni..

Un'eccezione dovrebbe essere la sindrome di Turner, dove il rischio di ricorrenza non è significativamente aumentato. La nascita di un feto morto o di un feto vivo con un'anomalia cromosomica di struttura "de novo" (con un cariotipo normale dei genitori) non è solitamente associata ad un aumentato rischio di ricorrenza, ma si può eventualmente proporre l'esecuzione di test prenatali per l'esistenza di un possibile mosaicismo nei genitori. A tale scopo è necessario preliminarmente aver effettuato esami clinici sul feto per ottenere maggiori informazioni e fornire alla coppia una adeguata consulenza genetica.

L'aborto spontaneo di un embrione con un'anomalia cromosomica strutturale de novo non è generalmente associato ad un aumentato rischio di anomalie cromosomiche nelle gravidanze successive.

Un'eccezione potrebbe essere il riscontro di un'anomalia cromosomica potenzialmente in grado di sopravvivere come la trisomia 21.

L'esame del cariotipo di entrambi i genitori è generalmente raccomandato per le coppie che abbiano avuto 3 o più aborti spontanei (o 2 o più qualora le risorse locali lo consentano).

**Lo studio del cariotipo dovrebbe essere proposto anche quando i genitori sono portatori di anomalia strutturale dei cromosomi geneticamente bilanciata, quindi non associata a effetto fenotipico ovvero genitori con riscontro citogenetico di mosaicismo cellulare.**

**B**

Qualora la gestante o il suo partner siano portatori di un mosaicismo per un'anomalia cromosomica o di un riarrangiamento cromosomico, si dovrebbe proporre la diagnosi prenatale. Il rischio attuale di dare alla luce un neonato con un pattern cromosomico sbilanciato varia con il particolare riarrangiamento, il sesso del portatore ed il metodo di accertamento. Casi di disomia uniparentale sono stati documentati riguardo portatori (genitore o feto) di una traslocazione robertsoniana bilanciata o di marcatori sovranumerari. Studi appropriati dovrebbero essere effettuati poichè, per diversi cromosomi del corredo, si è potuto verificare una diretta correlazione fra anomalia congenita e disomia uniparentale.

**Lo studio del cariotipo dei genitori dovrebbe essere proposto anche quando nella coppia ci sono altri parenti, oltre ai figli, con sindrome di Down o altra patologia cromosomica.**

**B**

Avere un parente con sindrome di Down non costituisce di fatto un'indicazione per diagnosi prenatale invasiva, ma può giustificare ulteriori accertamenti. La trisomia 21 libera rende conto di circa il 97% di tutti i casi di S. Down, in cui la diagnosi invasiva non è di solito indicata. Se non si può avere l'analisi cromosomica del parente affetto, è opportuno effettuare il cariotipo del genitore che ha il familiare affetto. Se la gestante o il partner è portatore di una traslocazione cromosomica, dovrebbe essere proposto l'esame prenatale. In ogni caso si raccomanda un consulto genetico per prendere in considerazione un esame prenatale.

**Una consulenza genetica e l'eventuale studio del cariotipo dovrebbero essere proposti anche quando il padre del nascituro è stato esposto a radiazione terapeutica.**

**B**

In queste situazioni è opportuno tuttavia una consulenza genetica "ad hoc"

**L'esame del cariotipo di entrambi i genitori è generalmente raccomandato per le coppie che abbiano avuto 3 o più aborti spontanei (o 2 o più qualora le risorse locali lo consentano).**

**B**

Le coppie che prendono in considerazione i trattamenti di procreazione assistita devono essere informate sulla possibilità di un aumentato rischio di sviluppo di anomalie cromosomiche "de novo" nel feto ed altre eventuali patologie correlate (ad es. malattie da imprinting) La diagnosi prenatale tramite prelievo dei villi coriali o amniocentesi deve essere proposta a tali coppie in caso di concepimento.

Livello di  
evidenza II

**Un'indicazione attuale allo studio del cariotipo è la presenza di uno screening ecografico del primo trimestre positivo.**

**A**

**Nelle gravidanze con aumentato rischio di malattia a trasmissione ereditaria si deve offrire direttamente diagnosi prenatale con il test più sicuro e più rapido.**

**A**

Se è conosciuta la mutazione che determina quella specifica malattia genetica per la quale il feto è a rischio, il compito è estremamente facilitato. Se la mutazione non è conosciuta il problema può diventare complesso. Molte malattie genetiche sono dovute a diverse mutazioni dello stesso gene e se il gene è molto grande, andare a cercare una mutazione può richiedere tempi incompatibili con la gravidanza. Ad esempio se una coppia ha un feto a rischio per neurofibromatosi di tipo 1 e non si conosce la mutazione specifica che viene trasmessa in quella famiglia la diagnosi prenatale molecolare diviene praticamente impossibile. Per alcune rare malattie è possibile ricercare le mutazioni più frequenti in una determinata popolazione: ma un eventuale risultato negativo non fornisce certezza sull'esclusione della patologia.

Se la patologia ha una trasmissione legata al sesso è possibile aggirare l'ostacolo della non conoscenza della mutazione specifica ricorrendo alla diagnosi di sesso nel primo trimestre di gestazione.

Per ovviare a queste difficoltà è opportuno che le coppie ricevano una consulenza genetica preconcezionale in modo da poter predisporre tutti gli esami molecolari necessari all'espletamento della diagnosi prenatale.

**Il dosaggio routinario dell'alfafetoproteina nel liquido amniotico è giustificato solo nell'amniocentesi genetica.**

Livello di  
evidenza I

I test per i difetti del tubo neurale comprendono l'ecografia, la misurazione dell'alfa-fetoproteina sierica materna (MSAFP), la misurazione nel liquido amniotico dell'alfa-fetoproteina (AFAFP) e dell'acetilcolinesterasi (AFACH<sub>E</sub>).

**Si raccomanda di offrire lo screening per i difetti del tubo neurale effettuato attraverso misurazione dell'alfa-fetoproteina sierica materna alla 16a-18a settimana di gravidanza a tutte le donne seguite presso strutture sanitarie in grado di offrire servizi di educazione sanitaria e follow-up adeguato. Tali strutture devono disporre anche di servizi di ecografia ad alta risoluzione, amniocentesi e laboratori affidabili.**

**B**

Le donne con elevati livelli di MSAFP devono essere sottoposte ad un secondo test di conferma qualora il tempo

lo consenta (prima della 18a settimana gestazionale) e ad ecografia ad alta risoluzione eseguita da un ecografista esperto, prima di essere sottoposte ad amniocentesi.

**In base ai dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro lo screening per difetti del tubo neurale eseguito tramite ecografia di routine del secondo trimestre.**

C

Aumentate concentrazioni di citochine nel liquido amniotico sono associate ad aumentato rischio di parto pretermine , infezioni in utero , stress respiratorio , complicanze perinatologiche .

Livello di evidenza I

**E' stata proposta l'esecuzione dell'amniocentesi anche esclusivamente per la ricerca di tali indicatori di sofferenza fetale**

D

**La diagnosi genetica delle patologie più comuni (ad es. Beta-talassemia, fibrosi cistica, alcune forme di sordità congenita ereditaria, ritardo mentale legato al sesso, distrofia muscolare di Duchenne) richiede la consulenza genetica per predisporre appropriate analisi molecolari o biochimiche che appurino lo stato di portatore sano. La ricerca delle mutazioni responsabili potrebbe essere effettuata anche direttamente in caso di amniocentesi o di villocentesi, purchè la coppia sia sufficientemente informata su limiti e modalità tecniche delle indagini.**

A

In particolare la coppia deve sapere che:

- l'eventuale accesso a questi test genetici deve essere eseguito solo ed unicamente dopo lo svolgimento di una consulenza genetica, cioè un colloquio con un genetista che informi la coppia sul rischio effettivo del feto di avere quella specifica patologia, b) sul rischio complessivo della coppia di avere un figlio affetto da altre patologie genetiche non diagnosticabili, c) sui limiti dell'indagine, d) sulle caratteristiche del test, e) sulla percentuale di falsi negativi e f) sulle implicazioni dei suoi risultati;
- non sempre i test genetici di cui si dispone sono in grado di assicurare risposte con certezze assolute. Questo perché, per alcune patologie, i test disponibili sono ancora poco sensibili;
- se non ci sono precedenti casi di malattie genetiche in famiglia ( genitori, fratelli, sorelle), la coppia deve sapere che l'indagine eseguita sul feto potrebbe portare ad un risultato, poco sicuro in prima analisi, e meritevole di ulteriori approfondimenti;
- questi ulteriori approfondimenti servono allo scopo di raggiungere una percentuale di certezza più alta possibile e dovranno essere svolti in tempi molto più lunghi rispetto a quelli prospettati in fase di prelievo;
- queste condizioni devono essere sufficientemente chiare alla coppia che si accinge ad eseguire una diagnosi prenatale. Allo scopo di offrire la maggiore trasparenza possibile, una settimana prima verrà fatta recapitare, al domicilio della coppia, un opuscolo informativo che chiarisca in primo luogo:
  - a) i limiti delle tecniche impiegate ( sensibilità, specificità, ecc );
  - b) l'effettiva utilità di questi test;
  - c) il significato in caso di test genetico positivo e di test negativo (ad es. nel caso della fibrosi cistica un test genetico positivo, eterozigote, significa che quel feto è certamente portatore sano ma non consente di escludere la presenza di mutazioni rare, non diagnosticabili in tempi brevi, che potrebbero determinare l'insorgere della malattia. Il rischio residuo dovrebbe essere calcolato sulla base della sensibilità del test usato. Viceversa, un test genetico negativo, indica che è meno probabile di prima, ma non impossibile, che sia un portatore. In altre parole ha probabilità bassa, ma non esclusa, di esserlo).



La coppia deve inoltre essere informata che i tempi rapidi di una diagnosi prenatale potrebbero non consentire di :

1. valutare l'espressività della malattia, per effetto della eterogeneità genetica e allelica;
2. definire la specificità, la sensibilità e il valore predittivo negativo e positivo;
3. definire la "sensibilità clinica";
4. definire l'utilità clinica.

Le analisi genetiche, *generalmente* effettuate in caso di indicazione specifica ad una data malattia, o nel caso sia da ricercare lo stato di portatore sano oppure a rischio di una sindrome genetica, possono essere eseguite, dunque, previa sufficiente informazione, anche in diagnosi prenatale. In ragione di ciò, ed una volta effettuata l'amniocentesi per la ricerca delle anomalie cromosomiche fetali, le accurate metodologie molecolari oggi disponibili possono essere applicate per la ricerca anche delle malattie genetiche più frequenti nella popolazione utilizzando lo stesso liquido amniotico o trofoblasto, prelevato per le altre indicazioni, fatte salve tutte le precauzioni già riportate e SOLO dopo aver informato la coppia attraverso una corretta consulenza genetica prima e dopo l'esame.

**In caso di sospetta anomalia fetale o patologia ecografica dubbia, con risultati genetici e cromosomici già effettuati e negativi, possono essere necessari ulteriori approfondimenti genetici che indagano ampie zone di DNA genomico, no a scopo diagnostico ma per identificare eventuali ed importanti informazioni da poter utilizzare durante le gravidanze successive.**



Nuove tecnologie, come ad esempio la CGH Array (metodologia molecolare applicata all'ibridazione in situ) che consente di valutare contemporaneamente e con alta specificità più regioni cromosomiche, può essere impiegata per approfondire anomalie fetali ultrasonografiche oppure come integrazione del cariotipo per riarrangiamenti noti come causa frequente di delezione o di microduplicazioni.

**In presenza di una patologia specifica, quando vi è un sospetto non generico ma evidenze concrete che possano ricondurre, per esempio, ad anomalie a carico del cuore o dello scheletro, è opportuno accertare che queste forme non siano collegate ad altri difetti genetici.**



In caso di sospetta cardiopatia si proceda ad accurata analisi familiare per cercare di individuare la possibile esistenza di geni mutati recessivi o dominanti a bassa penetranza e quindi si proceda all'analisi del cariotipo ed eventualmente di microriarrangiamenti cromosomici o mutazioni di geni candidati (ad es. la delezione 22q, sindrome di Williams, S. di Noonan).

In caso di sospetto di displasia scheletrica (spesso ecograficamente si tratta solo di un sospetto essendovi oltre 270 forme diverse delle quali circa 140 ad origine postatale e le altre comunque diagnosticabili tardivamente), sarebbe opportuno ricercare l'eventuale presenza delle mutazioni più frequenti a carico dei geni maggiormente implicati in questo genere di displasie (es del gene FGFR2 ed FGFR3) dopo una accurata valutazione morfologica e consulenza genetica.

## 5. Conservazione del materiale

**La buona pratica clinica consiglia di conservare per tutta la gravidanza una opportuna quantità di materiale fetale prelevato mediante il test invasivo (amniocentesi o villocentesi).**



Poiché molti sospetti diagnostici sorgono tardivamente nel corso della gravidanza e può essere necessario praticare ulteriori approfondimenti genetici , così come nel sospetto di malattia emolitica , si ritiene utile conservare il materiale prelevato, anche in considerazione del fatto che i test attualmente in uso necessitano di una piccola quantità di materiale e che quest'ultimo, se ben conservato, non si denatura nel tempo della gravidanza.

## Nome dei Revisori Esperti ed Approvatori:

Prof. Giuseppe Canzone( *V. Presidente Sieog Primario Ospedaliero Palermo Esperto della Materia*), Prof. Giancarlo Dolfin (*Primario Ospedaliero, Torino*), Prof. Giuseppe Ettore(*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof.ssa Marina Frontali ( *Resp. Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare del CNR*), Prof. Vincenzo Giambanco (*Esperto della materia*), Prof. Claudio Giorlandino(*Presidente S.I.Di.P. Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Giuffrida(*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Novelli( *Ordinario di Genetica Umana Un. Tor Vergata Roma **Revisore esterno*** ), Prof. Luigi Filippo Orsini( *Direttore Clinica Ginecologica- Ostetrica Az. Ospedaliera di Bologna*), Prof. Mario Pavoni( *Responsabile Diag. Prenat. Osp. Riuniti di Bergamo Esperto della Materia*), Prof. Pasquale Pirillo(*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia* ), Prof. Paolo Scollo(*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia* ), Prof. Andrea L. Tranquilli(*Ordinario di Ostetricia e Ginecologia, Univ. Politecnica delle Marche*), Prof. Herbert Valensise( *Associato di Clinica Ost/ Gin Un. Tor Vergata Roma* ), Dott.ssa Marina Baldi, Dott.ssa Valentina Becciu(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Domenico Bizzoco (*Genetista, Resp. Tecnico reparto Citogenetica Artemisia Main Center Roma* ), Dott. Luigi Caserta(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia* )Dott. Stefano Cecchi(*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per le Marche Esperto della Materia. **Estensore*** ), Dott. Antonio Cianci( *Ordinario di Clinica Ost/ Gin. Un. Di Catania* ), Dott. Pietro Cignini(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia.* ), Dott. Claudio Coco(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia* ),Dott. Giancarlo Conoscenti( *Responsabile Diag. Prenat. Az. Osp. Cannizzaro Catania* ), Dott.ssa Donata Delliponti(*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Umbria Esperto della Materia* ), Dott.ssa Linda Ferraro( *Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Rosita Fratto(*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per l'Emilia Romagna Esperto della Materia*), Dott. Paolo Gentili (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia; Resp.le Servizio di Diagn. Prenatale ASL- Roma* ), Dott.ssa Alessandra Girgenti(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia.* ), Dott.ssa Lucia Mangiafico(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Giovanna Masala(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Alvaro Mesoraca(*Genetista, Resp. Della Sezione di Genetica Medica artemisia Main Center Roma **Estensore***), Dott.ssa Adriana Panebianco(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia* ), Dott.ssa Zaira Ruggeri( *Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Stefania Santeufemia(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Fabio Sirimarco(*Primario Ospedaliero Napoli Esperto della Materia* ), Dott. Vincenzo Spina(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Lazio Esperto della Materia* ), Dott.ssa Emiliana Straziuso(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Molise Esperto della Materia, Dirigente Il livello Ospedale di Isernia* ), Dott. Ernesto Tajani(*Primario Ospedaliero Terlizzi – Bari Esperto della Materia*), Dott.ssa Alessandra Tiezzi(*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Emilia Romagna Esperto della Materia. **Estensore*** ).

## 6. Bibliografia

1. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000;4:1-193
2. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:929-36
3. Int J Gynaecol Obstet .OGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005. Morin L, Van den Hof MC; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2006 Apr;93(1):77-81
4. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of Medical Screening* 2002;9:2-6
5. Youings S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:419-25
6. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down's syndrome. *JAMA* 2001;285:1044-55
7. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998; 53:369-76
8. Wald NJ, Huttky WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-6
9. Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-88
10. Feichtbam LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson DG, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 1995;98:248-54.
11. Thiagarajah S, Stroud CB, Babelidis F, Schnorr JA, Schnatterly PT, Ferguson JE. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels: what is the risk of fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 1995;713:388-9.
12. Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *American Journal of Medical Genetics* 2001;106:185-90
13. Smith DK, Shaw RW, Marteau TM. Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice. *British Medical Journal* 1994;309:776
14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis. Guideline No.8. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
15. Malone FD et al. First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56
16. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Mar;28(3):220-50. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Halifax NS.
17. Chueh JT, Goldberg JD, Bohlferd MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277-82
18. Aaron B. Caughey, Linda M. Hopkins, Mary E. Norton. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, vol.108, no.3, part 1, September 2006, 612-616
19. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology* 1989;39:127-35
20. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99
21. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(1):45-50. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester. Suzuki Y et al.
22. *J Matern Fetal neonatal Med* 2004 May;15(5):313-7. Second-trimester amniotic fluid interleukin-10 concentration predicts preterm delivery. Apuzzio J et al.
23. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Feb;186(2):268-73. Ghezzi F et al.
24. *Obstet Gynecol.* 1983 Apr;61(4):450-3. A controlled study of amniotic fluid immunoglobulin levels in intraamniotic infection. Blanco JD et al.
25. *Folia Microbiol (Praha).* 2001;46(4):345-51. Cytokines and other important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. Splichal I et al.
26. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1994 Jan-Feb;198(1):1-5. Cytokines in the diagnosis of amniotic infection syndrome. Steinborn A et al.
27. *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):740-6. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. Krediet TG et al.
28. *Biol Neonate.* 2006;90(2):113-21. Epub 2006 Mar 17. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. Babnik J et al.

29. Wildhagen, 1999 Dpt. Pub Health, Erasmus, Rotterdam "Prenatal screening has a practical advantage "
30. Bradley, 1999 Foundation for Blood Research, Scarborough, MA. USA. "methodology is widely used and effective, but somewhat time and labor intensive when applied in the general pregnant population"
31. Rowley, 1999 Div. of Genetics, Un. of Rochester School of Med, NY, USA "cost of prenatal CF carrier screening could fall to equal the averted costs of CF patient. The cost of carrier testing is over \$100"
32. Vintzileos, 1998, Un. of Med. of New Jersey, New Brunswick 08903, USA "Under most assumptions and sensitivity analyses, a prenatal cystic fibrosis-carrier screening program appears to be cost-effective"
33. Brain development and the genetics of brain development. Clark GD - *Neurol Clin* - 01-NOV-2002; 20(4): 917-39
34. Routine rhesus-D genotyping in amniotic fluid: analysis of exon 10 versus intron 4 by polymerase chain reaction. Müller TH - *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* - 01-JAN-1997; 34: 210-4
35. DNA diagnosis for the practicing obstetrician; Gopal K. Gupta MB, BS Diana W. Bianchi MD *Obstetrics and Gynecology Clinics* Volume 24 • Number 1 • March 1997
36. Kroese M, Zimmern RL, Sanderson S. Genetic test and their evaluation: can we answer the key questions? *Genet.Med* 2004;6:475-80.
37. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
38. Bogardus ST, Jr., Concato J, Feinstein AR. Clinical epidemiological quality in molecular genetic research: the need for methodological standards. *JAMA* 1999;281:1919-26.
39. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988;259:1699-702.
40. Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing. Enhancing the Oversight of Genetic Test, Recommendations of the SACGT. 1-32. 2000. National Institutes of Health.
41. Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing. Development of a Classification Methodology for Genetic Test. Conclusions and Recommendations of the Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing. 2001.
42. Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J *et al*. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am.J Epidemiol.* 2002;156:311-8.
43. Burke W. Genetic testing. *N.Engl.J Med.* 2002;347:1867-75.
44. Haddow J, Palomaki G. ACCE: A Model Process for Evaluating Data on Emerging Genetic Test. In Khoury M, Little J, Burke W, eds. *Human Genome Epidemiology*, pp 217-33. New York: Oxford University Press, 2004.
45. Sanderson S, Zimmern R, Kroese M, Higgins J, Patch C, Emery J. How can the evaluation of genetic test be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic test in the United Kingdom. *Genet.Med* 2005;7:495-500.
46. Quality & Safety in Genetic Testing: An Emerging Concern; WHO. [http://www.who.int/genomics/policy/quality\\_safety/en/index1.html](http://www.who.int/genomics/policy/quality_safety/en/index1.html) (Accessed 2.12.2005)
47. Blancquaert, I and Caron, L. Fragile X Syndrome: The role of molecular diagnosis and screening in an integrated approach to services. 1-176. 2002. Quebec, Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d' Intervention en Sante (AETMIS).
48. Office of Genomics and Disease Prevention and CDC. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP): Implementation and Evaluation of a Model Approach. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/egapp.htm> (Accessed 1-11-2005)
49. UK Genetic Testing Network. <http://www.ukgtn.org/dossier.html> (Accessed 2.12.2005)
50. Burke W, Zimmern RL. Ensuring the appropriate use of genetic test. *Nat.Rev.Genet.* 2004;5:955-9.
51. Brenner H, Gefeller O. Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence. *Stat.Med.* 1997;16:981-91.
52. Knottnerus JA, Van Weel C. General introduction: evaluation of diagnostic procedures. In Knottnerus JA, ed. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*, pp 1-18. London: BMJ Books, 2002.
53. Mulherin SA, Miller WC. Spectrum Bias or Spectrum Effect? Subgroup Variation in Diagnostic Test Evaluation. *Ann Intern Med* 2002;137:598-602.
54. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic test. *Stat.Med.* 1987;6:411-23.
55. Office of Genomics and Disease Prevention and CDC. A Model System for Collecting, Analyzing and Disseminating Information on Genetic Test. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/fbr.htm> (Accessed 1.12.2005)
56. Office of Genomics and Disease Prevention and CDC. Evaluation of Genetic Testing <http://www.cdc.gov/genomics/activities/fbr.htm>. (Accessed 2.12.2005)
57. Palomaki GE, Haddow JE, Bradley LA, Richards CS, Stenzel TT, Grody WW. Estimated analytic validity of HFE C282Y mutation testing in population screening: the potential value of confirmatory testing. *Genet.Med* 2003;5:440-3.
58. Palomaki GE, Bradley LA, Richards CS, Haddow JE. Analytic validity of cystic fibrosis testing: a preliminary estimate. *Genet.Med.* 2003;5:15-20.

59. Dequeker E, Cassiman JJ. Genetic testing and quality control in diagnostic laboratories. *Nat.Genet.* 2000;25:259-60.
60. Dequeker E, Ramsden S, Grody WW, Stenzel TT, Barton DE. Quality control in molecular genetic testing. *Nat.Rev.Genet.* 2001;2:717-23.
61. Ibarreta d, Bock A, Klein C, and Rodriguez-Cerezo E. Towards quality assurance and harmonisation of genetic testing in the EU. 1-140. 1-9-2003. European Commission.
62. Ibarreta D, Elles R, Cassiman JJ, Rodriguez-Cerezo E, Dequeker E. Towards quality assurance and harmonization of genetic testing services in the European Union. *Nat.Biotechnol.* 2004;22:1230-5.
63. Palomaki GE, FitzSimmons SC, Haddow JE. Clinical sensitivity of prenatal screening for cystic fibrosis via CFTR carrier testing in a United States panethnic population. *Genet.Med.* 2004;6:405-
64. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M *et al.* Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet.Med* 2004;6:387-91.
65. Haga SB, Khoury MJ, Burke W. Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nat.Genet.* 2003;34:347-50.
66. Pinsky L, Atkins D, Ramsey SD, Burke W. Developing guidelines for the clinical use of genetic test: a US perspective. In Khoury M, Little J, Burke W, eds. *Human Genome Epidemiology*, pp 264-82. New York: Oxford University Press, 2004.
67. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 2001;322:1052-6.
68. Marteau TM, Lerman C. Genetic risk and behavioural change. *BMJ* 2001;322:1056-9.
69. Audrain-McGovern J, Hughes C, Patterson F. Effecting behavior change: awareness of family history. *Am.J.Prev.Med* 2003;24:183-9.
70. Bowen DJ, Ludman E, Press N, Vu T, Burke W. Achieving utility with family history: colorectal cancer risk. *Am.J.Prev.Med* 2003;24:177-82.
71. McClure JB. Are biomarkers useful treatment aids for promoting health behavior change? An empirical review. *Am.J.Prev.Med* 2002;22:200-7.
72. Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, Gwinn M, Faucett A, Khoury MJ. Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? *Genet.Med* 2002;4:304-10.
73. Harper PS, Lim C, Craufurd D. Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium. *J.Med Genet.* 2000;37:567-71.
74. Morrison PJ. Insurance, unfair discrimination, and genetic testing. *Lancet* 2005;366:877-80.
75. Rothstein MA, Anderlik MR. What is genetic discrimination, and when and how can it be prevented? *Genet.Med* 2001;3:354-8.
76. Parker M, Lucassen A. Working towards ethical management of genetic testing. *Lancet* 2002;360:1685-8.
77. Godard B, Raeburn S, Pembrey M, Bobrow M, Farndon P, Ayme S. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *Eur.J.Hum.Genet.* 2003;11 Suppl 2:S123-42.:S123-S142.
78. European Commission Expert Group on the Ethical, Legal and Social Aspects of Genetic Testing. Recommendations on the Ethical, Legal and Social Implications of Genetic Testing. 2004. Brussels, European Commission.
79. Burke W, Pinsky LE, Press NA. Categorizing genetic test to identify their ethical, legal, and social implications. *Am.J.Med.Genet.* 2001;106:233-40.
80. Surbone A. Ethical implications of genetic testing for breast cancer susceptibility. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2001;40:149-57.
81. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur.J.Hum.Genet.* 2003;11 Suppl 2:S49-87.:S49-S87.
82. Melzer D, Zimmern R. Genetics and medicalisation. *BMJ* 2002;324:863-4.
83. Zimmern RL. Genetic testing: a conceptual exploration. *J.Med Ethics* 1999;25:151-6.
84. Nuffield Council on Bioethics. Genetic Screening: Ethical Issues. 1-115. 1993. London, Nuffield Council on Bioethics.
85. Genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evaluating direct-to-consumer marketing--Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle, 2003. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 2004;53:603-6.
86. Burton H. *Addressing Genetics, Delivering Health. A strategy for advancing the dissemination and application of genetics knowledge throughout our health professions.* Cambridge, Public Health Genetics Unit, 2003
87. Emery J, Watson E, Rose P, Andermann A. A systematic review of the literature exploring the role of primary care in genetic services. *Fam.Pract.* 1999;16:426-45.
88. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000;4:1-193
89. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:929-36
90. Int J Gynaecol Obstet .OGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005.Morin L, Van den Hof MC; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2006 Apr;93(1):77-81
91. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of*

92. Youngs S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:419-25
93. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down's syndrome. *JAMA* 2001;285:1044-55
94. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998; 53:369-76
95. Wald NJ, Huttky WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-6
96. Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-88
97. Feichtbam LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson DG, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 1995;98:248-54.
98. Thiagarajah S, Stroud CB, Babelidis F, Schnorr JA, Schnatterly PT, Ferguson JE. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels: what is the risk of fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 1995;713:388-9.
99. Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *American Journal of Medical Genetics* 2001;106:185-90
100. Smith DK, Shaw RW, Marteau TM. Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice. *British Medical Journal* 1994;309:776
101. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis. Guideline No.8. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
102. Malone FD et al. First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56
103. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Mar;28(3):220-50. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Halifax NS.
104. Chueh JT, Goldberg JD, Bohlferd MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277-82
105. Aaron B, Caughey, Linda M, Hopkins, Mary E, Norton. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, vol.108, no.3, part 1, September 2006, 612-616
106. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99
107. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(1):45-50. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester. Suzuki Y et al.
108. *J Matern Fetal neonatal Med* 2004 May;15(5):313-7. Second-trimester amniotic fluid interleukin-10 concentration predicts preterm delivery. Apuzzio J et al.
109. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Feb;186(2):268-73. Ghezzi F et al.
110. *Obstet Gynecol.* 1983 Apr;61(4):450-3. A controlled study of amniotic fluid immunoglobulin levels in intraamniotic infection. Blanco JD et al.
111. *Folia Microbiol (Praha).* 2001;46(4):345-51. Cytokines and other important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. Splichal I et al.
112. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1994 Jan-Feb;198(1):1-5. Cytokines in the diagnosis of amniotic infection syndrome. Steinborn A et al.
113. *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):740-6. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. Krediet TG et al.
114. *Biol Neonate.* 2006;90(2):113-21. Epub 2006 Mar 17. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. Babnik J et al.
115. Wildhagen, 1999 Dpt. Pub Health, Erasmus, Rotterdam "Prenatal screening has a practical advantage "
116. Bradley, 1999 Foundation for Blood Research, Scarborough, MA. USA. "methodology is widely used and effective, but somewhat time and labor intensive when applied in the general pregnant population"
117. Rowley, 1999 Div. of Genetics, Un. of Rochester School of Med, NY, USA "cost of prenatal CF carrier screening could fall to equal the averted costs of CF patient. The cost of carrier testing is over \$100"
118. Vintzileos, 1998, Un. of Med. of New Jersey, New Brunswick 08903, USA "Under most assumptions and sensitivity analyses, a prenatal cystic fibrosis-carrier screening program appears to be cost-effective"
119. Brain development and the genetics of brain development. Clark GD - *Neurol Clin* - 01-NOV-2002; 20(4): 917-39
120. Routine rhesus-D genotyping in amniotic fluid: analysis of exon 10 versus intron 4 by polymerase chain reaction. Müller TH - *Beitr*

Infusionster Transfusionsmed - 01-JAN-1997; 34: 210-4

121. DNA diagnosis for the practicing obstetrician; Gopal K. Gupta MB, BS Diana W. Bianchi MD Obstetrics and Gynecology Clinics  
Volume 24 • Number 1 • March 1997