

### Definizione e scopo dell'analisi citogenetica

L'analisi citogenetica del cariotipo, detta anche mappa cromosomica, è un'indagine genetica che consente la determinazione del numero e della struttura dei cromosomi di un individuo. I cromosomi sono costituiti da DNA e proteine; sono visibili solo durante una fase specifica della divisione cellulare (la metafase), pertanto per studiarli, è necessario coltivare le cellule. Il cariotipo umano è costituito da 46 cromosomi ordinabili in 23 coppie di cromosomi omologhi, di cui, per ciascuna coppia, un cromosoma è ereditato dalla madre ed uno dal padre. Le anomalie cromosomiche possono essere associate a quadri sindromici (es. sindrome di Down, di Turner, di Klinefelter), ritardo mentale, psicomotorio, del linguaggio, della crescita, dello sviluppo e/o malformazioni congenite; inoltre possono essere alla base dell'infertilità/sterilità, della menopausa precoce o della poliabortività.

### Indicazioni e metodica dell'analisi citogenetica prenatale su villi coriali

L'indagine citogenetica prenatale è indicata nelle gravidanze che presentano un aumento del rischio di anomalie cromosomiche nel feto rispetto alla popolazione generale. Le principali indicazioni per l'analisi cromosomica in epoca pre-natale sono età materna, precedente gravidanza con anomalia cromosomica, genitore portatore di una anomalia cromosomica strutturale bilanciata o di un marcatore cromosomico soprannumerario; genitore con mosaicismo cromosomico; anomalie fetali e segni predittivi evidenziati ecograficamente, indagini biochimiche sul siero materno suggestive di un aumento del rischio di patologia cromosomica nel feto, rischio di malattie mendeliane da instabilità cromosomica, conferma di aneuploidie riscontrate nel DNA fetale sul sangue materno, altre condizioni, da valutare in sede di consulenza genetica. L'analisi del cariotipo fetale su villi coriali (CVS, Chorionic Villus Sampling) prevede la valutazione qualitativa (presenza di frustoli di villi coriali ed eliminazione della decidua materna) e quantitativa (circa 10-20 mg di villi coriali) del campione pervenuto al laboratorio, eseguita al microscopio. Se il campione risulta idoneo all'analisi, lo si suddivide in due aliquote (quantitativo minimo 10 mg): una per l'allestimento delle colture a breve termine o metodo diretto, eseguito dopo 48 ore dal prelievo, e l'altra per l'allestimento delle colture a lungo termine, ottenute dopo 10-15 giorni dal prelievo. L'analisi del cariotipo prevede l'allestimento di più colture cellulari e dei preparati cromosomici, la colorazione dei cromosomi al fine di ottenere i tipici bandeggi, acquisizione delle immagini dei cromosomi metafasici al microscopio e analisi delle immagini.

L'analisi dei preparati cromosomici ottenuti con entrambi i metodi (diretto e coltura) ottimizza l'affidabilità della diagnosi.

### Possibili risultati e limiti del test

- Cariotipo normale: 46,XX (cariotipo femminile); 46,XY (cariotipo maschile).
- Cariotipo anormale: presenza di un'anomalia cromosomica strutturale e/o numerica, discrepanza nel risultato ottenuto con i due metodi (diretto e coltura). In quest'ultimo caso (2% dei casi), viene indicata la necessità di eseguire un'amniocentesi di conferma e/o una consulenza genetica ed eventuale estensione dell'analisi ai parenti di primo grado. Inoltre, per giungere alla definizione del cariotipo fetale e per una sua più corretta interpretazione, potrebbe rendersi necessario l'applicazione di indagini molecolari supplementari (FISH, microarray, disomia uniparentale, ecc). Prima di procedere con ulteriori indagini verrà contattato il medico di riferimento o richiedente. Gli eventuali approfondimenti in ambito prenatale potrebbero rilevare una "non paternità".
- L'impossibilità di pervenire ad una diagnosi può verificarsi per diversi motivi generalmente correlati ad una ridotta crescita cellulare, ad un quantitativo di CVS inferiore ai 10 mg, alla presenza di massiva contaminazione materna nel campione, ad assenza di cellule in divisione spontanea nei villi coriali trattati con metodo diretto o combinazioni di queste.
- L'analisi citogenetica non garantisce la possibilità di individuare anomalie strutturali di piccola dimensione (uguali o inferiori a 10-15 Mb, comunque variabile in base alla risoluzione, alla morfologia e alla regione cromosomica coinvolta, Gardner and Sutherland's Ed. Oxford 2012); non fornisce informazioni sui singoli geni e quindi non può rilevare malattie legate ad essi (es. fibrosi cistica, talassemia).
- Esistono difetti congeniti che, non essendo associati ad anomalie cromosomiche, non possono essere diagnosticati mediante l'analisi citogenetica prenatale.
- Esiste la possibilità, limitata a rarissimi casi, di discordanza fra l'esito della diagnosi citogenetica

Validità doc fino a	Revisione	Data	Distribuito	Numero di pagina
11/11/2025	11	11/11/2022	Ufficio qualità	Pagina 1 di 2

prenatale ed il cariotipo riscontrato alla nascita. Tale discordanza può essere imputata a più cause: contaminazione del campione con cellule di origine materna, mosaici a bassa percentuale o presenza di anomalie cromosomiche di struttura non rilevabili con le tecniche applicate.

#### Modalità e tempi di refertazione

- L'indagine citogenetica viene eseguita in accordo con le linee guida della Società Italiana di Genetica Umana e dell'European Cytogeneticists Association.
- L'anamnesi familiare fornita al laboratorio deve essere accurata e completa per una appropriata scelta delle tecniche di analisi più idonee e una corretta interpretazione dei risultati.
- I tempi di refertazione massimi in accordo con il DGR 4 dicembre 2017 -n. X/7466 di regione Lombardia sono previsti entro 15 giorni lavorativi dalla data dell'arrivo del campione in laboratorio; tuttavia, non è possibile escludere l'eventualità che il tempo di refertazione aumenti per motivi tecnici e/o approfondimenti diagnostici aggiuntivi.
- Dopo un anno dalla data di refertazione il campione biologico residuo (frustolo/pool di villi coriali o DNA) verrà smaltito, salva diversa disposizione espressa nel consenso informato.

In caso di ulteriori delucidazioni contattare il Laboratorio.

Luogo e data .....

Firma dell'interessato.....

Validità doc fino a	Revisione	Data	Distribuito	Numero di pagina
11/11/2025	11	11/11/2022	Ufficio qualità	Pagina 2 di 2