

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

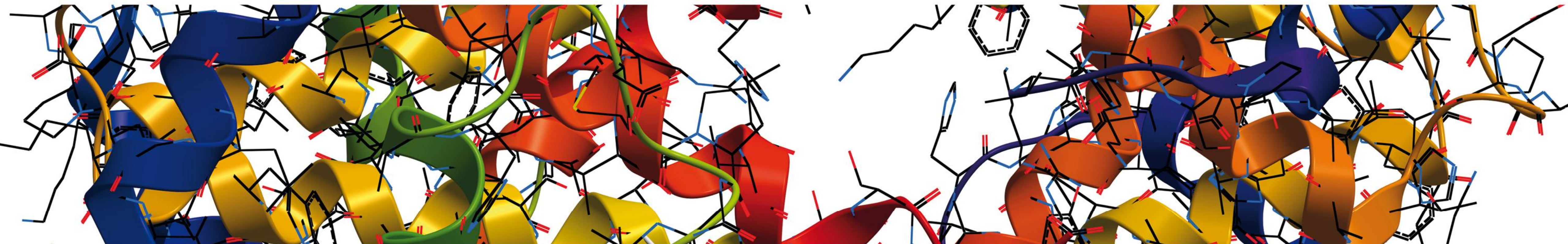
Napoli, 7 novembre 2025 | Starhotels Terminus

La diagnosi prenatale e la diagnosi preimpianto

Michela Grosso

Dip. Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II

Ceinge-Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore



AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Nothing to disclose							

PREVENZIONE DELLE EMOGLOBINOPATIE

- Screening per l'identificazione di portatori e coppie a rischio
 - Consulenza genetica
- Diagnosi prenatale/Diagnosi preimpianto per una scelta consapevole

Indicazioni alla consulenza per la diagnosi prenatale

1. Coppie a rischio genetico noto:

- Entrambi i partner sono **portatori eterozigoti** di un difetto dell'emoglobina (es. β -talassemia, α -talassemia, Hb S, Hb C, ecc.)
- Uno dei due partner è **affetto** e l'altro è **portatore**

2. Anamnesi familiare positiva

3. Risultati di screening di primo livello indicativi

Consulenza prenatale per le coppie a rischio di emoglobinopatie

- Fornire **consulenza specialistica** a tutte le coppie a rischio di emoglobinopatie
- Offrire la consulenza in **epoca prenatale e/o nelle prime settimane di gravidanza**
- La consulenza deve essere offerta **ad ogni gravidanza**
- Considerare anche gli **aspetti psicologici** legati alle scelte riproduttive
- Permettere alla coppia di fare una **scelta consapevole**

Indicazioni alla diagnosi prenatale

Genitore portatore di	β^0	HbS	HbC/ Hb O-Arab/ HbD-Punjab	HbE	$\delta\beta^0$	HbLepore	β^+	α^0	α^+
β^0									
HbS									
HbC/ Hb O-Arab/ HbD-Punjab									
HbE									
$\delta\beta^0$									
Hb Lepore									
β^+									
α^0									
α^+									

In rosso le situazioni con indicazione alla diagnosi prenatale, in giallo le situazioni in cui l'indicazione alla diagnosi prenatale è aperta.

Diagnostica di I e II livello delle Emoglobinopatie- Buone Pratiche SITE

Tecniche invasive

- Villocentesi
- Amniocentesi
- Cordocentesi

Per villocentesi ed amniocentesi rischio di perdita fetale stimato intorno allo 0,5-1%

Per cordocentesi il rischio è maggiore ($\approx 2\%$)

Tecniche non invasive

NIPD (Non Invasive Prenatal Diagnosis)
o NIPT (Non Invasive Prenatal Testing)

Raccomandazioni

- Si raccomanda di analizzare **due campioni** di villi coriali o liquido amniotico usando **due reazioni separate** e con **due metodiche differenti** (es. sequenziamento diretto e reverse dot blot o ARMS-PCR; MLPA e GAP-PCR)
- Verificare presenza di **contaminazione materna** nel campione di DNA fetale (analisi di STR)
- Le Linee guida internazionali raccomandano **l'analisi del cariotipo fetale**
- Nella refertazione occorre seguire le “**Linee Guida per la Refertazione in Genetica Molecolare Diagnostica del GdL Genetica molecolare SIGU**”, indicando le mutazioni rilevate secondo la nomenclatura HGVS e secondo la nomenclatura tradizionale quando disponibile (HbVar Globin Gene Server–Ithanel)

Villocentesi

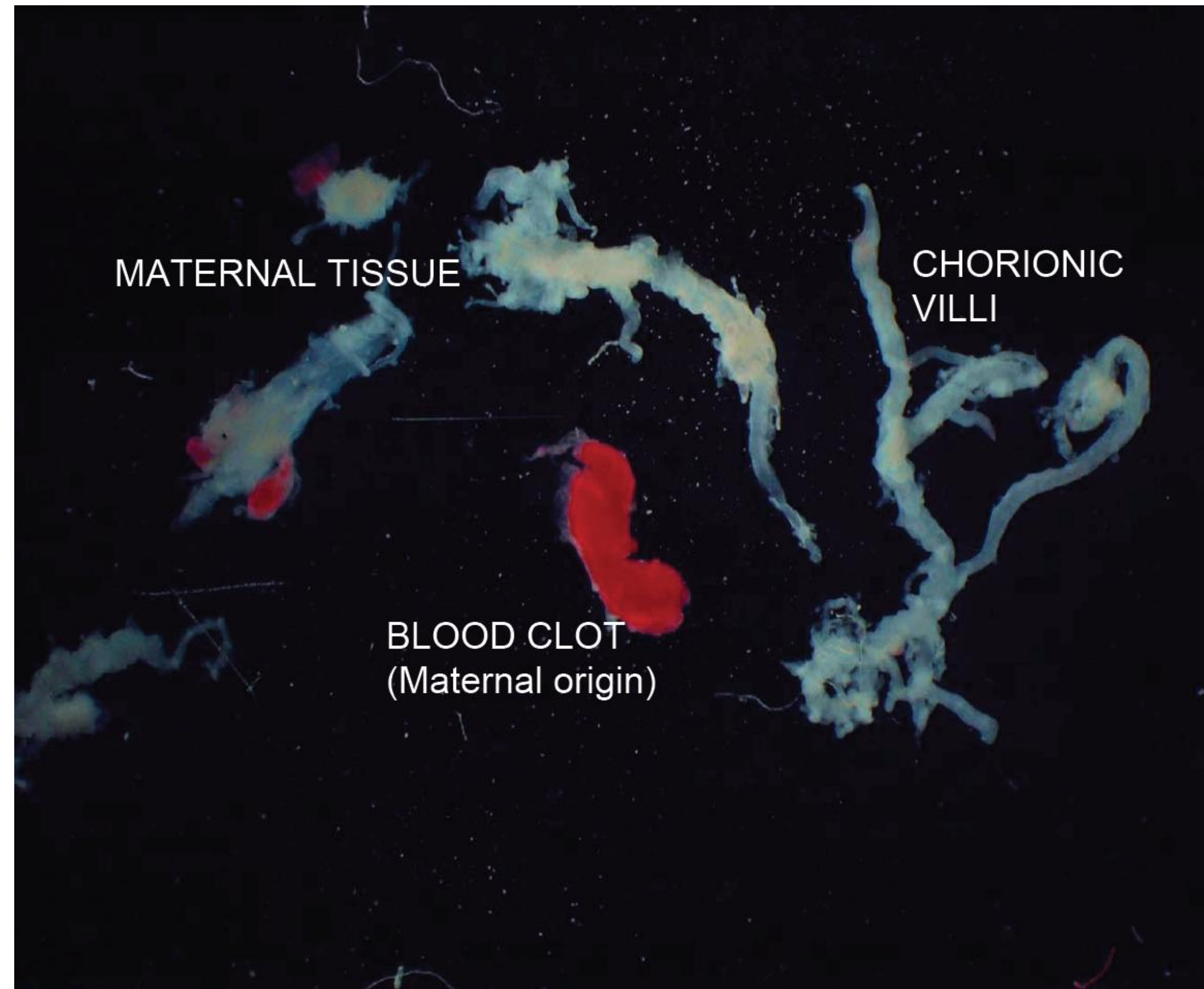
Procedura di elezione per la diagnosi prenatale delle emoglobinopatie
(10^a-12^a settimana di gestazione)

Sufficienti $\approx$ 2 mg campione

In tutti i casi deve essere effettuata una accurata dissezione al microscopio ottico dei villi coriali da ogni tessuto materno e dalla decidua prima dell'estrazione del DNA, al fine di ridurre il rischio di contaminazione materna

Il rischio di contaminazione materna dopo separazione della decidua è piuttosto basso

Dissezione al microscopio ottico di villi coriali



*M Kleanthous "Thalassemia Prevention:
Screening and Prenatal Diagnostic Approaches"*

Amniocentesi

Alternativa alla villocentesi non eseguibile per problematiche tecniche (es. placenta posteriore) o per epoca gestazionale avanzata (>14^a sett)

La quantità del DNA ottenuta dagli amniociti è in genere inferiore a quella ottenuta da villi coriali, ma è solitamente sufficiente per ottenere una diagnosi di emoglobinopatia, se vengono prelevati circa 10 ml di liquido amniotico

Si può procedere alla coltura degli amniociti per 10-14 giorni, al fine di ottenere un quantitativo maggiore di DNA. Il rischio di contaminazione materna è superiore a quanto osservato nella villocentesi

NIPD su DNA fetale circolante (cffDNA)

- Presente in circolo a partire dalla 10^a sett. di gestazione
- DNA frammentato (< 300 bp), rappresenta il 3-6% del DNA plasmatico; diverso profilo di metilazione
- Comunemente utilizzato nello screening prenatale non invasivo delle anomalie cromosomiche fetali
- Sono in corso studi per la diagnosi di malattie recessive su cffDNA
- L'analisi del cffDNA in coppie a rischio per emoglobinopatie può essere diretta unicamente alla conferma/esclusione della presenza della mutazione paterna (se diversa da quella materna)
- Non è un test diagnostico per malattie recessive e si deve comunque procedere alla diagnosi prenatale con metodi invasivi

Analisi molecolare: il ruolo del laboratorio

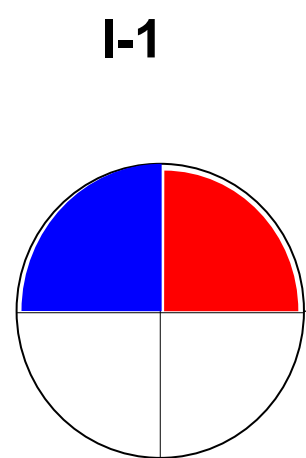
- **Esperienza consolidata** nell'ambito della diagnostica delle **emoglobinopatie**
- Disponibilità di strumentazioni e metodologie avanzate per la ricerca di **mutazioni note e non note** (sia per mutazioni **puntiformi** che per **ampi riarrangiamenti** per i geni α - e β -globinici)
- Disponibilità ad allestire analisi del **cariotipo** e **colture cellulari**
- Partecipazione a **controlli esterni di qualità** e **audit periodici**

AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

RBC 4,18 x 10⁶/μL
Hb 7,1 g/dL
MCV 59,5 fL
MCH 16,9 pg
MCHC 28,4 g/L
RDW 22 %

Assetto marziale nella norma

HbF 2,7 %
HbA₂ 4,4 %



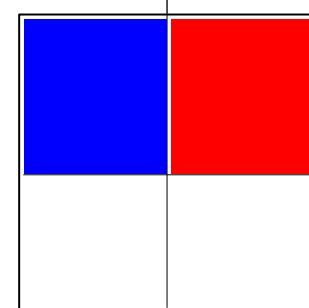
I-2

RBC 5,55 x 10⁶/μL
Hb 16,4 g/dL
MCV 83,4 fL
MCH 29,6 pg
MCHC 35,5 g/L
RDW 12,5 %

Assetto marziale nella norma

HbF 0,6 %
HbA₂ 2,6 %

II-1



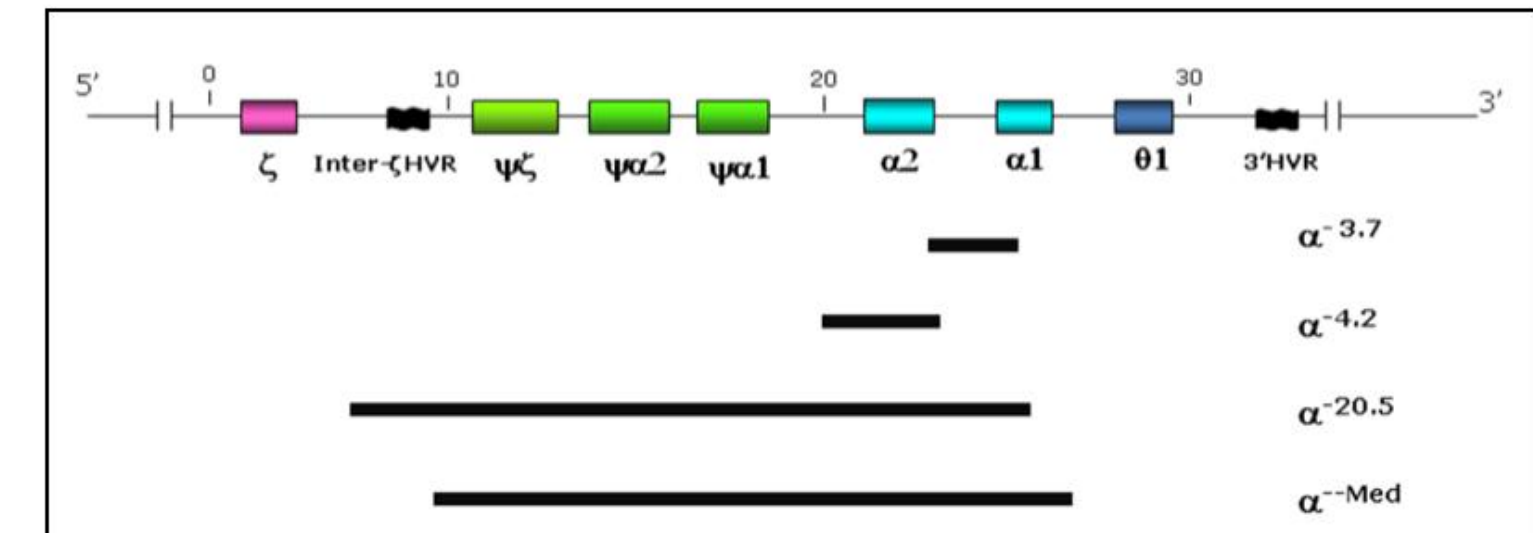
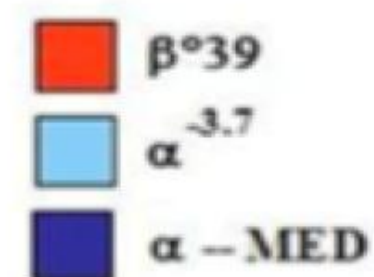
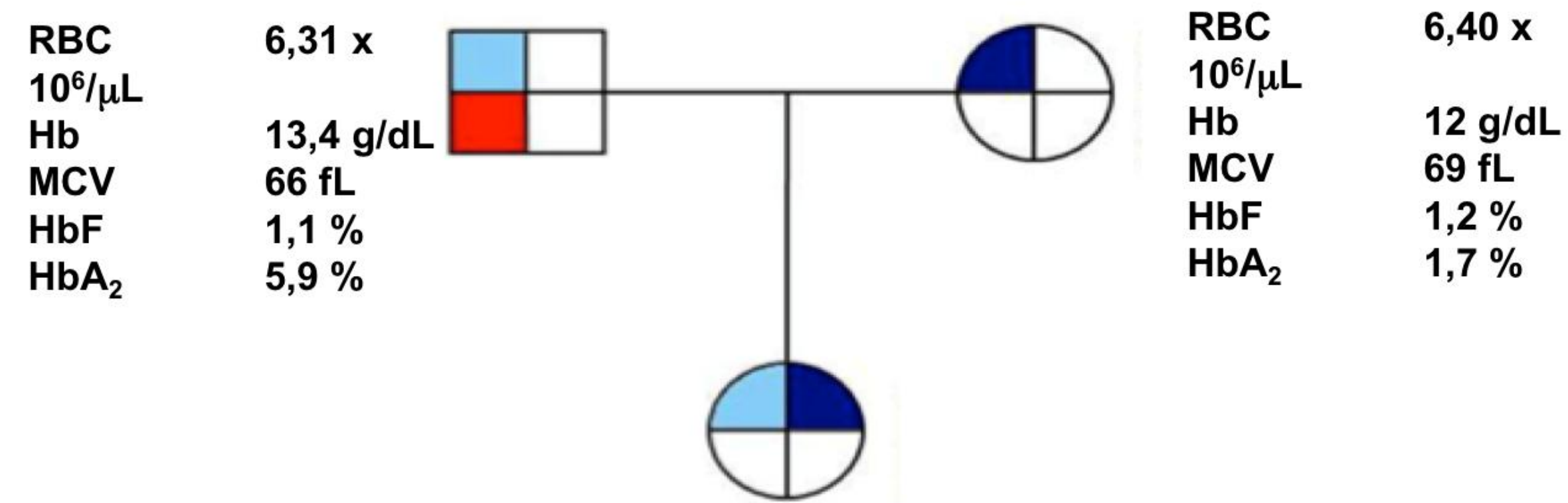
RBC 3,33 x 10⁶/μL
Hb 9,4 g/dL
MCV 63 fL
MCH 18 pg
MCHC 28 g/L
RDW 19,9 %

Assetto marziale nella norma

β⁺ IVSI-110

αααα

La presenza di un difetto β -talassemico può mascherare un difetto α -talassemico



UK NEQAS

Education | Quality | Global

[PROGRAMMES](#) [CENTRES](#) [NEWS](#) [RESOURCES](#) [JOBS](#) [ABOUT](#) [EVENTS](#)

[HOME](#) | [EDUCATIONAL VIDEOS](#) | [DNA DIAGNOSTICS FOR HAEMOGLOBINOPATHIES](#)

DNA Diagnostics for Haemoglobinopathies

January 26, 2024 by [UK NEQAS Haematology](#)

UK NEQAS

International Quality Expertise

DNA Diagnostics for Haemoglobinopathies was delivered live online by [UK NEQAS Haematology](#), on Thursday 30th November 2023. The session was chaired by Dr Barbara De la Salle, Director at UK NEQAS Haematology, and included the following presentations from expert speakers:

- **General EQA programme update (Service developments)** Bashori Rahman
- **Nomenclature (legacy and HGVS) for molecular haemoglobinopathies** Dr Melanie Proven
- **Observations on performance (expert advisor's perspective)** Dr Cornelis Harteveld
- **Q&A session** with Dr Barbara De la Salle and panel

Diagnosi genetica preimpianto (PGD/PGT)

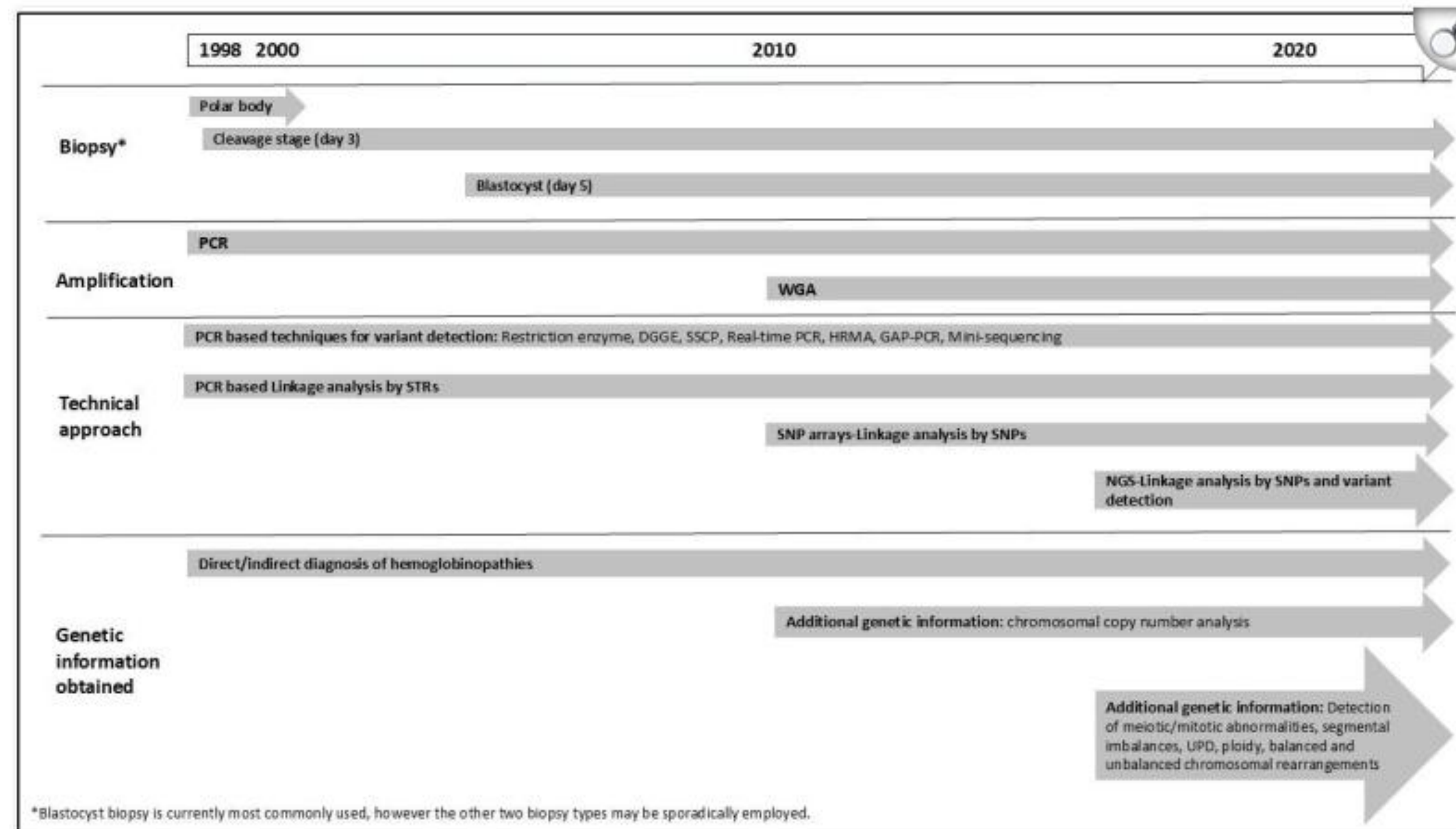


PGT-M (monogenic diseases)
PGT-A (aneuploidie)
PGT-SR (riarrangiamenti strutturali)

Counselling genetico

- » Ruolo del genetista nel fornire informazioni e supporto decisionale alla coppia
- » Possibilità di combinare PGT-A con PGT-M per aumentare le possibilità di impianto dell'embrione
- » Coppie candidate: entrambi i partner portatori, rischio riproduttivo elevato, precedente figlio affetto

Timeline della PGT per le emoglobinopatie: le pietre miliari nella diagnosi preimpianto



G Kakourou et al "Reproductive choices in haemoglobinopathies: The role of preimplantation genetic testing" Genes, 2025

Biopsia da blastocisti



*M Kleanthous "Thalassemia Prevention:
Screening and Prenatal Diagnostic Approaches"*

Vantaggi e limiti PGT

» Vantaggi

Evita il rischio di interruzione della gravidanza associato a procedure invasive

Evita un eventuale aborto terapeutico

Da considerare in coppie con bassa fertilità (es. un partner portatore e uno affetto) o in caso di forme lievi di emoglobinopatie

Possibilità di tipizzazione HLA per la selezione di possibili donatori

» Limiti

Scarsa accessibilità e costi elevati

Difficoltà ad individuare mosaicismi, riarrangiamenti (duplicazioni/delezioni)

Uso di tecniche basate su WGA può rilevare nuove possibili condizioni patologiche

Aspetti etici

SIPMB
Società Italiana di Fisica Medica e Biologica
Pubblicazione: *Journal of Medical Physics*

ANAGRAFICA DEL CENTRO

Centro Procreazione Medicalmente Assistita - Ospedale Valdichiana Santa Margherita

Indirizzo: Località Fratta, 145 - Loc. Fratta - 52044 - Cortona - AR

Telefono: 0575/639278

Email: omacortona@usl.sudest.toscana.it

Fax:

Responsabile del Centro: Dott.ssa Francesca Ciociola

DATI TECNICI

Le informazioni in questa sezione vengono fornite direttamente dai centri che hanno piena responsabilità di tali dichiarazioni. Dati revisionati il 20/10/2025

Tecniche applicative

III-51 ICSI-51

Cicli con Donazione di Gameti: Si

Indagini Genetiche: PGT-A, PGT-M, PGT-SR

Trattamento con Altre Tecniche

FIVET: Si GIFT: No

Attività di crioconservazione degli embrioni (FER)*: Si

Attività di crioconservazione degli ovociti (FO)*: Si

Attività di crioconservazione degli spermatozoi*: Si

Metodologie di prelievo chirurgico degli spermatozoi

MESA: S

TESA: S

MSEF: S

TESF: SI

PESA: Si

* La risposta "SI" alle attività di crioconservazione si riferisce a chi esegue queste tecniche nella sua pratica clinica di routine. Per legge tutti i centri di II e III Livello debbono dotarsi di attrezzature adeguate per applicare le migliori tecniche di crioconservazione e scongelamento dei gameti e di crioconservazione degli embrioni (linea guida 1 luglio 2015).

PROFILO DEL CENTRO - Dati Attività 2023

Il responsabile attuale del Centro indicato nella sezione "Anagrafica" potrebbe non essere il responsabile dei dati di seguito riportati.

% Diagnosi di infertilità delle 299 coppie sottoposte a cicli a fresco (ICSI, FIVET, GIFT) Senza Donazione

Fattore tuberico	1,0 %	Fattore maschile	9,0 %
Ridotta riserva ovarica	33,8 %	Fattore maschile e femminile	6,4 %
Infertilità multipla femminile	1,0 %	Infertilità inspiegata	14,0 %
Infertilità endocrina ovulatoria	22,4 %	Fattore genetico	11,0 %
Endometriosi	1,3 %	Poliabortività	0,0 %
Fattore uterino	0,0 %		

Cicli Senza Donazione di Gameti

IUI	12
ICSI	391
FIVET	8
FER	265
FO	1
Totale	677

Cicli con Donazione di Gameti

IUI (Donazione Seme)	0
ICSI / FIVET *	207

* (sono compresi i cicli di II e III Livello che hanno utilizzato un donazione di gameti, zigoti o embrioni)

Totale	207
--------	-----

Cicli per età delle pazienti

	TOTALE	≤ 34	35 - 39	40 - 42	≥ 43
Totale cicli a fresco (Icsi, Fivet, Gift)	399	112	181	104	2
Totale cicli da scongelamento di embrioni (FER)	265	86	111	54	14
Totale cicli da scongelamento di ovociti (FO)	1	0	1	0	0

La sezione "Profilo del Centro" contiene l'attività svolta in termini di casi iniziati secondo le varie tecniche applicate e con la tipologia di pazienti trattati con cicli a fresco, in base alla diagnosi di infertilità e alla loro età. Queste informazioni si riferiscono agli ultimi dati disponibili (come indicato nella stessa sezione), e fanno riferimento all'attività svolta durante anni prima. Questa differenza di circa due anni fa lo stato attuale del centro e la diffusione dei dati di attività in esso svolta, può comportare due possibili incongruenze: un centro precedentemente autorizzato a svolgere l'attività di fecondazione assistita (come indicato nella sezione Anagrafica) può presentare dati di attività solo di primo livello, mentre un centro che non è stato autorizzato nel periodo della raccolta dati, possa avere un centro di fecondazione assistita a svolgere l'attività di primo livello, può presentare informazioni circa attività ad alto rischio, non precedentemente autorizzate, anche se il centro è ancora in via di accreditamento.

REGIONE TOSCANA

see 2.8



ISS : RPMA : Centri in Italia e Referenti Regionali

Regione Campania * visualizza la definizione di livello centro Centri selezionati 48

Centro	Pr	Liv. *	Servizio	Scheda
Fisiopatologia della Riproduzione e Sterilità di Coppia - AORN San Giuseppe Moscati presso il plesso ospedaliero di Solofra Via Melito (1 Piano) - 83029 - Solofra	AV	II	Pubblico	
Centro Gamma s.r.l Via S. Rocco, 20 - 82016 - Montesarchio	BN	I	Privato	
Fisiopatologia Riproduzione Umana e Diagnosi Prenatale Integrata -P.O. "G. Rummo" - A.O. "San Pio" Via Dell'Angelo, 1 - 82100 - Benevento	BN	III	Pubblico	
Humanafertilitas Viale Mario Rotili, 70 - 82100 - Benevento	BN	I	Privato	
CARAN s.r.l. - Medicina e Biologia della Riproduzione Via G. Tescione, 24 - 81100 - Caserta	CE	II	Privato	
Centro Medico Iovino della Puca Via Grazia Deledda, 49 - 81031 - Aversa	CE	I	Privato	
Genesis Day Surgery & Scientific Research s.c.a.r.l. Via G. De Falco - 81100 - Caserta	CE	III	Privato	

Stato attuale del Centro: AUTORIZZATO

ANAGRAFICA DEL CENTRO

Le informazioni contenute in questa sezione sono controllate e confermate dalle Regioni di appartenenza dei centri. Dati aggiornati al 04/11/2025

Centro di Sterilità - Az. Univ. Policlinico - Università degli Studi di Napoli Federico II

Tipo di Servizio e Livello: Pubblico, Livello III

Indirizzo: Via Pansini, 5 - Loc. Napoli - 80131 - Napoli - NA

Telefono: 081/7462941

Fax: 081/7463747

Email: alviggi@unina.it

Responsabile del Centro: Prof. Carlo Alviggi

DATI TECNICI

Le informazioni in questa sezione vengono fornite direttamente dai centri che hanno piena responsabilità di tali dichiarazioni. Dati revisionati il 09/09/2025

Tecniche applicate

IUI: Sì

ICSI: Sì

FIVET: Sì

GIFT: No

Cicli con Donazione di Gameti: Sì

Attività di crioconservazione degli embrioni (FER)*: Sì

Indagini Genetiche: No

Attività di crioconservazione degli ovociti (FO)*: Sì

Trattamento coppie siero-discordanti per HIV: No

Attività di crioconservazione degli spermatozoi*: Sì

Altre Tecniche

Metodologie di prelievo chirurgico degli spermatozoi

MESA: No

TESA: No

MESE: No

TESE: Sì

PESA: No

Altre Metodologie

* La risposta "Sì" alle attività di crioconservazione si riferisce a chi esegue queste tecniche nella sua pratica clinica di routine. Per legge tutti i centri di II e III Livello debbono dotarsi di attrezzature adeguate per applicare le migliori tecniche di crioconservazione e scongelamento dei gameti e di crioconservazione degli embrioni (linee guida 1 luglio 2015 "Criopreservazione dei gameti", accordo Stato/Regioni 15 marzo 2012)

PROFILO DEL CENTRO - Dati Attività 2023

Il responsabile attuale del Centro indicato nella sezione "Anagrafica" potrebbe non essere il responsabile dei dati di seguito riportati.

% Diagnosi di infertilità delle 269 coppie sottoposte a cicli a fresco (ICSI, FIVET, GIFT) Senza Donazione

Fattore tubarico

2,2 %

Ridotta riserva ovarica

13,4 %

Infertilità multipla femminile

8,9 %

Infertilità endocrina ovulatoria

4,8 %

Endometriosi

6,3 %

Fattore uterino

0,7 %

Fattore maschile

30,1 %

Fattore maschile e femminile

12,6 %

Infertilità inspiegata

19,3 %

Fattore genetico

0,4 %

Poliabortività

1,1 %

Cicli Senza Donazione di Gameti

IUI

174

ICSI

229

FIVET

62

FER

183

FO

9

Totale

657

Cicli con Donazione di Gameti

IUI (Donazione Seme)

0

ICSI / FIVET *

53

*(sono compresi i cicli di II e III Livello che hanno utilizzato una donazione di gameti, zigoti o embrioni)

Totale

53

Cicli per età delle pazienti

TOTALE

291

≤ 34

101

35 - 39

114

40 - 42

53

≥ 43

23

Totale cicli a fresco (Icsi, Fivet, Gift)

183

Totale cicli da scongelamento di embrioni (FER)

73

Totale cicli da scongelamento di ovociti (FO)

2

75

24

5

2

0

La sezione "Profilo del Centro" contiene l'attività svolta in termini di cicli iniziati secondo le varie tecniche applicate e con la tipologia di pazienti trattati con cicli a fresco, in base alla diagnosi di infertilità e alla loro età. Queste informazioni si riferiscono agli ultimi dati disponibili (come indicato nella stessa sezione), e fanno riferimento all'attività svolta due anni prima. Questa differenza di circa due anni tra lo stato attuale del centro e la diffusione dei dati di attività in esso svolta, può comportare due possibili incongruenze: un centro attualmente autorizzato a svolgere attività di secondo e terzo livello (come indicato nella sezione Anagrafica), può presentare dati di attività solo di primo livello, compatibilmente con il livello autorizzato nel periodo della raccolta dati. Viceversa un centro attualmente autorizzato a svolgere l'attività di primo livello, può presentare informazioni riferite anche ad altre tecniche in quanto precedentemente autorizzato anche per il secondo e terzo livello.

REGIONE CAMPANIA

Prospettive future

» PGT non invasiva (niPGT):

presenza di DNA embrionale nel mezzo di coltura e nella cavità del blastocele

» Gene editing

Conclusioni

- » Diagnosi prenatale e PGD sono strumenti fondamentali per la prevenzione della talassemia
- » Necessario approccio multidisciplinare e informato
- » Nuove tecnologie e opzioni terapeutiche aprono nuovi scenari alla prevenzione delle emoglobinopatie

LINEE GUIDA

- **Diagnostica di I e II livello delle Emoglobinopatie-Buone Pratiche SITE (2022)**
- **European Molecular Quality Network (EMQN) Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies (2015)**
- **Ministero della Salute - Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (2024)**