




# TEST COMBINATO: E' ANCORA ATTUALE?

*FERRARA, 21/03/2014  
HOTEL OROLOGIO*

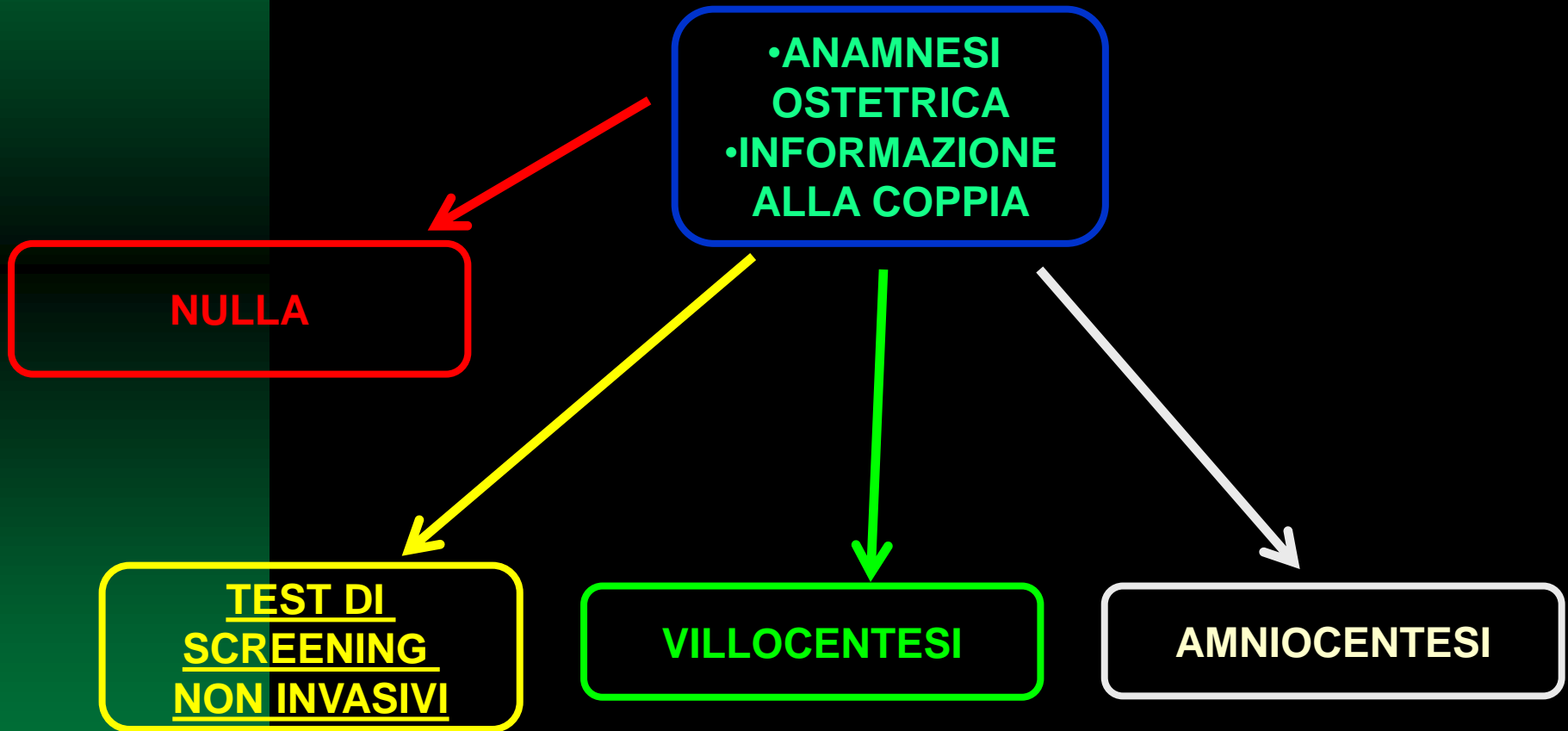
*OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2014  
Centro Salute Donna  
Azienda USL Ferrara*



**Dott. Demetrio Costantino**  
**Dirigente Medico I livello**  
**Azienda USL Ferrara**  
**Centro Salute Donna**



Nel corso degli ultimi due decenni, con l'iniziale intento di ridurre il ricorso alle procedure di diagnosi prenatale invasiva, si sono sviluppati numerosi metodi per l'individuazione del rischio di anomalie cromosomiche, basati sulla ricerca di marcatori biochimici, ecografici o sulla combinazione di entrambi.





## **IN NATURA:**

☞ Il rischio che un feto sia affetto da cromosomopatia aumenta con l'avanzare dell'età materna

☞ La percentuale di aborti aumenta con l'aumentare della età materna.

☞ L'incidenza di aborto spontaneo o morte intrauterina è maggiore nei feti affetti da difetti cromosomici rispetto ai feti normali.

☞ Il rischio di cromosomopatie diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale.

☞ **Esiste una netta discrepanza tra feti affetti da cromosomopatia e nati affetti da cromosomopatia.**



Nel 1866 Langdon Down si accorse per primo che la sindrome che prese il suo nome, era una malattia congenita legata alla età avanzata materna.

La trisomia 21 è la più frequente delle aneuploidie che consentono la sopravvivenza. E' dovuta ad una anomalia cromosomica caratterizzata dalla presenza di tre cromosomi 21 anziché due: nel 95% dei casi è libera in quanto dovuta a non disgiunzione meiotica di un gamete, nel 5% dei casi è dovuta ad una traslocazione robertsoniana sbilanciata.

E' accertato che i 2/3 delle gravidanze con trisomia 21 termina in aborto spontaneo (30% dopo la 12° sett., il 20% dopo la 16°sett.)

**Ha una prevalenza di 1/700 nati vivi.**



## **Aspetti Clinici Generali nel neonato**

- profilo facciale piatto (90%)
- ipotonia (90%)
- iperflessibilità articolare (80%)
- abbondanza di cute, soprattutto a livello del dorso e della nuca (80%)
- rime palpebrali oblique (80%)
- displasia pelvica (70%)
- anomalie del padiglione auricolare (60%)
- displasia della falange media del V dito della mano (60%)
- solco palmare unico (45%)

## **Complicanze**

- ritardo mentale (>95%)
- ritardo di crescita (>95%)
- malattia di Alzheimer precoce (60%)
- difetti cardiaci congeniti (40%)
- difetti uditivi, otiti medie ricorrenti, (40-75%)
- disordini oftalmologici, malformazioni gastrointestinali, ipotiroidismo, leucemia, aumentata suscettibilità alle infezioni



## TRISOMIA 21

- ☞ Aumenta con l'età materna.
- ☞ Maggior numero di gravidanze in donne con età  $\leq 35$  aa.\*\*
- ☞ Gravide con età  $\geq 35$  aa eseguono diagnosi prenatale invasiva.
- ☞ Gravide con età  $< 35$  aa non si sottoponevano a nessuna indagine.
- ☞ Conclusioni: maggior numero di nati Down in donne di età  $< 35$  aa

## TRISOMIE 13-18

- ❖ Le trisomie 18 e 13 sono le più comuni anomalie cromosomiche dopo la trisomia 21
  - ❖ Il rischio di trisomia 13 e 18 aumenta con l'età materna e diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale.
  - ❖ La percentuale di morte fetale tra 12 e 40 settimane è di circa l'80%.
- A 11-13 settimane le prevalenze relative di trisomia 18 e 13 rispetto alla trisomia 21 sono, rispettivamente, di circa 1 a 2.5 e di 1 a 7



Età (anni)	<b>Rischio a 12 settimane</b>		
	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
20	1100	2500	7800
25	1000	2200	7000
30	650	1500	4600
31	550	1300	4000
32	450	1100	3400
33	400	900	2800
34	300	700	2300
35	250	600	1800
36	200	450	1400
37	150	350	1100
38	120	270	860
39	90	210	650
40	70	160	500
41	50	120	370
42	40	90	280



ETA'	RISCHIO A 40 SETTIMANE		
	TRISOMIA 21	TRISOMIA 18	TRISOMIA 13
20	1500	18000	42500
25	1400	16000	37600
30	900	10600	25000
31	800	9200	22000
32	650	7800	18000
33	550	6500	15000
34	450	5300	12400
35	350	4200	10000
36	300	3300	7800
37	220	2600	6000
38	160	2000	4700
39	130	1500	3500
40	100	1150	2700
41	80	860	2000
42	55	650	1500





**La prima metodica di screening per la Sindrome di Down è stata introdotta all' inizio degli anni '70 ed era basata sull' associazione fra trisomia 21 ed avanzata età materna. Poiché l' amniocentesi implicava un rischio di aborto ed alti costi, fu evidente che la diagnosi prenatale non poteva essere offerta a tutte le gravide; di conseguenza fu inizialmente offerta soltanto alle donne con almeno 40 anni di età. Quando l' amniocentesi divenne più diffusa e sembrò essere anche “più sicura”, venne ridefinito il cosiddetto gruppo “ad alto rischio” e vennero incluse tutte le gravide con almeno 35 anni di età.**



ETA'	RISCHIO DI S.DOWN	ETA'	RISCHIO DI S.DOWN
20	1:1800	32	1:769
21	1:1754	33	1:600
22	1:1690	34	1:485
23	1:1587	35	1:350
24	1:1493	36	1:300
25	1:1389	37	1:225
26	1:1266	38	1:173
27	1:1136	39	1:136
28	1:1050	40	1:100
29	1:1000	41	1:80
30	1:952	42	1:60
31	1:900	≥43	>1:50



- TRIPLO TEST
- TRANSLUCENZA NUCALE
- TEST COMBINATO
- QUADRUPLO TEST
- TEST INTEGRATO
- TEST SEQUENZIALE :STEPWISE  
CONTINGENTE



## **Triplo Test**

Wald, alla fine degli anni '80, introdusse una nuova metodica di screening che teneva in considerazione non solo l'età materna ma anche la concentrazione di alcuni fattori di origine fetoplacentare nel sangue periferico materno tra 15-18 sett. di gravidanza.

I livelli di a-fetoproteina (AFP), estriolo non coniugato (uE3), gonadotropina corionica umana (hCG) nel sangue di madri portatrici di feti affetti da trisomia 21, sono significativamente differenti dalla norma; è stato dunque possibile utilizzare una combinazione di queste sostanze per selezionare il gruppo "ad alto rischio".

**Questo metodo di screening è quindi più efficace della sola età materna e permette di identificare il 50–65% dei feti affetti da Sindrome di Down.**

# Test di screening per la sindrome di Down

Anno 2004

	NT 10-13 settimane <sup>1</sup>	hCG 10-12 settimane	PAPP-A 10-12 settimane	hCG 14-20 settimane	AFP 14-20 settimane	uE3 14-20 settimane	inibina A 14-20 settimane
NT	*						
Test combinato	*	*	*				
Doppio test				*	*		
Triplo test				*	*	*	
Quadruplo test				*	*	*	*
Test integrato sierologico			*	*	*	*	*
Test integrato	*		*	*	*	*	*
	primo trimestre			secondo trimestre			

## LEGENDA

<sup>1</sup> si intendono sempre settimane complete

NT: translucenza nucale

hCG: gonadotropina corionica umana (totale o frazione beta libera)

PAPP-A: proteina plasmatica A associata alla gravidanza

AFP: alfafetoproteina

uE3: estriolo non coniugato



Test	Metodo	Sensibilità
Combinato	NT+PAPP-A e free $\beta$ hCG	85-90%
Combinato+NB	NT+PAPP-A e free $\beta$ hCG +NB	85-95%
Integrato	NT+PAPP-A + Quadruplo	85-92%
Sequenziale Stepwise	Combinato+ Quadruplo	75%
Sequenziale Contingente	Combinato+ Quadruplo	85%



# Screening mediante traslucenza nucale e biochimica su siero materno.

## Traslucenza nucale – misurazione

- ❑ L'età gestazionale deve essere compresa fra le 11 e le 13+6 settimane, e il CRL fra i 45 e gli 84 mm.
- ❑ Deve essere ottenuta una buona sezione sagittale del feto e l'NT deve essere misurata quando il feto è in una posizione neutrale.
- ❑ Si deve includere nell'immagine soltanto la testa fetale e la porzione superiore del torace.
- ❑ L'ingrandimento deve essere il maggiore possibile e sempre tale per cui, ad un aumento minimo della distanza fra i callipers, corrisponda una variazione della misurazione di soli 0.1 mm.



- ❑ Deve essere misurato lo spessore massimo della traslucenza sottocutanea tra la cute ed i tessuti molli che ricoprono la colonna cervicale. Bisogna porre molta attenzione nel distinguere correttamente la cute fetale dalla membrana amniotica.
- ❑ I callipers devono essere posizionati sulle linee che definiscono la traslucenza nucale; la croce del calliper deve essere posizionata in modo tale che sia difficilmente distinguibile nell'immagine in quanto deve confondersi all'interno della linea bianca dell' NT e non deve invece essere posizionata all'interno del fluido nucale.
- ❑ Durante l' ecografia deve essere ottenuta più di una misurazione dell' NT e la maggiore tra queste deve essere annotata.





## **NOTA BENE!**

- ❖ Nel 75-80% dei feti con trisomia 21 lo spessore della NT si colloca al di sopra del 95° percentile della distribuzione normale.
- ❖ Nei feti con trisomia 21 non c'è alcuna correlazione tra lo spessore della traslucenza nucale e l'età materna.
- ❖ L'età materna può essere combinata con la NT per fornire un efficace metodo di screening per anomalie cromosomiche nel primo trimestre di gravidanza.

# Traslucenza Nucale

*Segno ecografico transitorio del I trimestre*



*Ipotesi del meccanismo fisiopatologico dell'edema nucale*

- *Scompenso cardiaco da presenza malformazioni*
- *Transitorio meccanismo di decompressione a protezione dello sviluppo delle strutture intracraniche*
- *Alterazioni del collagene (geni che codificano il collagene che sono mappati sul cromosoma 21)*
  - *Alterazioni del drenaggio linfatico*



## NT e malformazioni cardiache

Anche i feti con cardiopatie congenite maggiori  
possono  
presentare un aumento dello spessore della NT

In uno studio retrospettivo effettuato su 29.154  
gravidezze singole con feto euploide, sono stati rilevati  
50 casi di difetti maggiori del cuore o dei grossi vasi,  
tra questi, il 40% presentava uno spessore della NT >95°.

Una metanalisi di 58.492 casi ha indicato valori  
del 31% di sensibilità e del 98,7% di specificità per spessori  
di NT >99°

(Makrydimas, 2003)



## Biochimica su siero materno.

- Nelle gravidanze affette da trisomia 21 a 11–13+6 settimane le concentrazioni su siero materno di free b-hCG risultano più elevate (circa 2 MoM) e quelle di PAPP-A ridotte (circa 0.5 MoM) rispetto ai feti cromosomicamente normali.
- Non è stata dimostrata alcuna associazione significativa fra l'NT fetale ed i livelli sierici di free b-hCG e PAPP-A; questi marker biochimici ed ecografici possono dunque essere combinati per ottenere uno screening più efficace rispetto ad entrambi i metodi considerati individualmente.
- Nella trisomia 13 e 18 i livelli su siero materno di free b-hCG e PAPP-A sono diminuiti.
- Nelle anomalie dei cromosomi sessuali i livelli di free b-hCG sono normali, quelli di PAPP-A sono diminuiti.



- Nelle triploidie di origine paterna i livelli di free b-hCG sono molto aumentati mentre quelli di PAPP-A solo lievemente diminuiti.
- Le triploidie di origine materna sono invece associate a livelli di free b-hCG e PAPP-A estremamente ridotti.
- Lo screening mediante combinazione dell' NT fetale e dei livelli sierici materni di free b-hCG e PAPP-A permette di identificare circa il 90% di tutti i difetti cromosomici, per una percentuale di falsi positivi dell' 1%, oltre al 5% necessario per lo screening della trisomia 21 .
- Uno screening nel primo trimestre di gravidanza basato sulla combinazione di età materna, NT fetale,  $\beta$ -hCG libera e PAPP-A nel siero materno permette di identificare circa il 90% dei casi affetti da trisomia 21 con una percentuale di **“falsi positivi” del 5%.**



- In donne fumatrici o in gravidanze ottenute mediante tecniche di riproduzione medicalmente assistita (IVF) i livelli sierici di PAPP-A risultano diminuiti. Questo dato potrebbe portare ad un erroneo aumento del rischio per trisomia 21 con un sostanziale incremento della percentuale di falsi positivi
- La differenza nei marcatori biochimici materni è maggiore a 11 piuttosto che a 13 settimane
- La differenza in NT fetale è più accentuata a 11 piuttosto che a 13 settimane
- Di conseguenza, l'efficacia dello screening combinato ecografico e biochimico è maggiore a 11 rispetto alle 13 settimane



# OSSO NASALE

- Nel 1866 Langdon Down descrisse come una delle caratteristiche comuni ai pazienti affetti da trisomia 21 fosse il naso piccolo. Studi antropometrici in pazienti con sindrome di Down hanno riportato che la profondità della radice del naso risulta essere patologicamente corta nel 50% dei casi (Farkas et al 2001).
- Allo stesso modo, studi radiologici nel materiale abortivo di feti affetti da trisomia 21 hanno evidenziato assenza dell'ossificazione o ipoplasia dell' osso nasale circa nel 50% dei casi.
- Esami ecografici effettuati fra le 15 e le 24 settimane di gestazione hanno riportato che circa il 60% dei feti con trisomia 21 presenta un osso nasale piccolo o assente.
- L'osso nasale può essere visualizzato nel corso di un esame ecografico effettuato a 11–13+6 settimane di gravidanza (Cicero et al 2001).
- Diversi studi hanno dimostrato un' elevata associazione fra l' assenza dell' osso nasale a 11–13+6 settimane e la trisomia del cromosoma 21, così come altri difetti Cromosomici (Nicolaidis 2004).



## **Valutazione dell' osso nasale**

- **L' età gestazionale deve essere compresa fra le 11 e le 13+6 settimane, ed il CRL fra i 45 e gli 84 mm.**
- **L' immagine deve essere ingrandita in modo tale che soltanto la testa fetale e la porzione superiore del torace siano inclusi nello schermo.**
- **Deve essere ottenuta una buona sezione sagittale del profilo fetale con il trasduttore mantenuto parallelo alla direzione del naso.**
- **Nell' immagine del naso devono essere presenti tre linee distinte. La linea superiore che rappresenta la cute e quella inferiore, che risulta essere più spessa e più ecogenica della cute sovrastante, rappresenta l' osso nasale. Una terza linea, per lo più in continuità con la cute, ma ad un livello più elevato, rappresenta la punta del naso.**





- **Nel periodo compreso fra le 11 e le 13+6 settimane, il profilo fetale può essere esaminato con successo in più del 95% dei casi.**
- **Nei feti con cariotipo normale l'incidenza di assenza dell'osso nasale è meno dell'1% nella Popolazione Caucasica e circa il 10% in quella Afro-Caraibica.**
- **L'osso nasale è assente nel 60–70% dei feti affetti da Trisomia 21, nel 50% circa dei feti con trisomia 18 e nel 30% dei feti con trisomia 13.**

Voluson



E8 D00424-07-04-23-9 GA=12w3d

RAB4-8-DJ0B

MI 1.2

6.5cm / 1.1 / 33Hz

TIs 0.2

23.04.2007 02:33:05 PM

1. Trim.  
Har-high  
Pwr 100 %  
Gn -7  
CT / M7  
P3 / E3  
SRI II 5



D 0.23cm



RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF  
medical genetics PART  
A

## Chromosome Abnormalities Investigated by Non-Invasive Prenatal Testing Account for Approximately 50% of Fetal Unbalances Associated With Relevant Clinical Phenotypes

Francesca Romana Grati,<sup>1\*</sup> Andrea Barlocco,<sup>1</sup> Beatrice Grimi,<sup>1</sup> Silvia Milani,<sup>1</sup> Giuditta Frascoli,<sup>1</sup>  
Anna Maria Di Meco,<sup>1</sup> Rosaria Liuti,<sup>1</sup> Anna Trotta,<sup>1</sup> Sara Chinetti,<sup>1</sup> Francesca Dulcetti,<sup>1</sup>  
Anna Maria Ruggeri,<sup>1</sup> Simona De Toffol,<sup>1</sup> Maurizio Clementi,<sup>2</sup> Federico Maggi,<sup>1</sup> and Giuseppe Simoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ricerca e Sviluppo, Citogenetica e Biologia Molecolare, TOMA Advanced Biomedical Assays S.p.A., Busto Arsizio, Varese, Italy


<sup>2</sup>Genetica Clinica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova, Italy

Received 12 February 2009; Accepted 29 January 2010



## **Chromosome Abnormalities Investigated by Non-Invasive Prenatal Testing Account for Approximately 50% of Fetal Unbalances Associated With Relevant Clinical Phenotypes**.AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS 2010;1434-1442.

- ✓ Lo studio si basa su una casistica di 115.128 diagnosi prenatali su liquido amniotico o villi coriali.
- ✓ Sono stati considerate gravide la cui motivazione ad eseguire le indagini invasive era ansia con età' <35aa, oppure età >35aa.
- ✓ E' stata calcolata la frequenza osservata all'esame citogenetico delle anomalie cromosomiche indagate dai test biochimici (trisomia 21,18,13).
- ✓ Successivamente è stata calcolata la porzione rappresentata da questo sotto gruppo di anomalie cromosomiche rispetto l'intero gruppo delle alterazioni citogenetiche che causano un fenotipo patologico decurtandola dalla percentuale non evidenziabile per la ridotta sensibilità dei metodi.

- 
- ✓ Infatti i test di screening non sono in grado di identificare il 100% di queste, proprio a causa del fatto che non sono test diagnostici ma solo probabilistici .
  - ✓ **I risultati dello studio dimostrano che questo sottogruppo di anomalie cromosomiche rappresenta meno del 50% di tutte le anomalie cromosomiche che colpiscono il feto e che causano un effetto patologico.**
  - ✓ In particolare, nelle donne <35aa esso rappresenta il 45,8% nel primo trimestre ed il 39,7% nel secondo trimestre; in quelle ≥35aa il 65,1% nel primo trimestre ed il 61,8 % nel secondo trimestre.



Da questi dati è possibile concludere che:

✓ A causa della loro sensibilità (<100%) nell'evidenziare solo un gruppo ristretto e specifico di anomalie cromosomiche, i test di screening possono rilevare in media solo il 50% delle anomalie cromosomiche con effetto fenotipico da intermedio a severo.

✓ In particolare, nel gruppo di donne <35aa, che eseguono preferenzialmente il test di screening non invasivo rispetto alla diagnosi invasiva, la porzione di patologia cromosomica fetale rilevante evidenziabile coi test di screening non raggiunge nemmeno il 50% di quella associata ad un fenotipo anormale.

✓ Pertanto, ogni gestante deve essere informata di questo limite prima di eseguire lo screening per non generare aspettative errate in merito al risultato del test di screening biochimico.



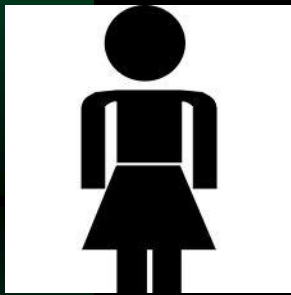
**In una indagine condotta su 353 donne in gravidanza a cui era stato somministrato un questionario subito dopo la consulenza prenatale, solamente il 36% ha risposto correttamente "un risultato negativo del test non garantisce che tutto vada bene per il bambino" e solo il 32% ha risposto "la maggior parte delle donne con test positivo ha un bambino normale".**

**Riguardo questo ultimo punto, è necessario non sottovalutare gli effetti psicologici negativi sulla coppia indotti da un test di screening positivo.**

**Studio statunitense FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk).**

# TEST COMBINATO TRISOMIA 21

01.04.2004 - 31.12.2013



N°3237

Test combinato con risposta  
Rischio alto per trisomia 21  
N°89/3237 2,75%

Trisomie 21: N°12/3237 0,37%

“Falsi positivi” Trisomia 21  
N°78/3237 2,40%

“Falsi positivi” su alto rischio 78/89 87,64%  
Trisomie 21 su alto rischio 12/89 13,49%



# TEST COMBINATO TRISOMIA 13-18

01.04.2004 - 31.12.2013

Test combinato con risposta Rischio Alto  
per trisomia 13/18 N° 9



N°3246

Trisomie13: N° 6

Trisomie18: N° 2

# One Step Clinic for Assessment of Risk

7-8 sett.

11-13 sett.



informazioni



Prelievo per biochimica  
e dosaggio



Ecografia

Calcolo del rischio

# One Step Clinic for Assessment of Risk

**PRO:**  
Tutto in un giorno



**CONTRO:**  
Accesso troppo lungo

**FALSI POSITIVI:**  
5%

# Nuovo Percorso 2 steps

7-8 sett.

9-11 sett

12-13 sett.



**Informazioni**



**Prelievo per biochimica**



**Ecografia**

**Calcolo del rischio**

# Nuovo Percorso 2 steps

**PRO:**

**Accessi brevi**

**Sensibilità PaPPA**

**Markers ecografici**



**CONTRO:**

**Due accessi**

**FALSI POSITIVI:**

**3%**

# Nuova Proposta 2 steps biochimici

7-8 sett.

9-11 sett.

12-13 sett.



Informazioni



Prelievo PappA



Prelievo hCG  
e Dosaggio



Ecografia

Calcolo del rischio



# Nuova Proposta 2 steps biochimici

**PRO:**  
Accessi brevi (?)



**CONTRO:**  
Due accessi e 2 prelievi

**FALSI POSITIVI:**  
<3%?

# One step 11-12 sett.

**PRO:**

**Accesso unico**




**CONTRO:**

**Accesso lungo**

**“Falsi positivi”  
2,40%**

*Centro Salute Donna*  
AUSL FERRARA





Sono test di screening per cui l'esito dell'esame non parla di positività o negatività ma esprime un rischio in termini statistici.

**“SONO PRIVI DI QUALSIVOGLIA SIGNIFICATO DIAGNOSTICO”**

Lo scopo di questi test è solo quello di identificare le donne a maggior rischio a cui offrire la possibilità di esami invasivi diagnostici.

**Sarebbe auspicabile che i consigli del ginecologo non seguano canoni poco professionali quali la moda, il desiderio di notorietà e di originalità, o peggio ancora interessi economici, ma che nel rispetto della gravida e del nascituro, che poco può, a difesa della sua incolumità, dire!!!, mirino a dare informazioni corrette, prestazioni efficaci e non false aspettative.**

Dr Demetrio Costantino  
Dirigente Medico I Livello  
Azienda USL Ferrara

## **Stima del rischio di anomalie cromosomiche e di anomalie fetali nel primo trimestre di gravidanza**

**SCOPO:** Il test combinato sul sangue venoso materno e traslucenza nucale del feto tra 11 e 13 settimane ha lo scopo di stimare il rischio che il feto sia affetto da anomalie del numero dei cromosomi, in particolare dalla trisomia 21 (sindrome di Down) o dalla trisomia 18 (sindrome di Edwards) e di identificare condizioni di rischio particolare per alcune anomalie anatomiche o placentari.

Questo esame è rivolto a donne:

**di età inferiore a 35 anni**, a basso rischio per anomalie dei cromosomi, che ritengono utile valutare in modo più preciso il loro rischio individuale per decidere se fare oppure no esami invasivi come l'amniocentesi o il prelievo di villi coriali;

**di età superiore a 35 anni** quindi a medio o alto rischio che, al contrario, ritengono utile rivalutare in modo più preciso il loro rischio individuale per decidere se eventualmente non esporsi alla diagnosi prenatale invasiva.

**ESAME:** L'esame consiste in un'ecografia con la quale si misura la lunghezza del feto e lo spessore della "traslucenza nucale" e da un prelievo di 1 cc di sangue attraverso il quale si misura la concentrazione di sostanze prodotte dalla placenta (freeBetaHCG e PAPP-A). La traslucenza nucale altro non è che il liquido linfatico che si raccoglie nella parte posteriore del collo del feto, in questa fase del suo sviluppo che va da 10 a 14 settimane. L'eccesso di liquido che determina un aumento di questo spessore si associa ad un maggior rischio di anomalie cromosomiche. Quando lo spessore è molto aumentato si deve considerare anche un maggior rischio di patologie malformative o della placenta. La metodologia di laboratorio consente di regola di ottenere il risultato dell'esame in 2-3 giorni. A questo punto i valori di rischio ottenuti dai due test vengono combinati tra loro e si ottiene così la migliore stima del rischio. La misura della traslucenza nucale è un esame ecografico complesso che deve essere effettuato da medici specificamente preparati ad eseguirlo. E' un esame che richiede apparecchiature ecografiche di alta tecnologia.

L'esame di laboratorio su sangue intero deve essere eseguito con apparecchiature e materiali certificati in laboratori accreditati dagli organi sanitari regionali.

### **ATTENDIBILITA' DELL'ESAME:**

riconoscere se il feto è affetto o no da patologie cromosomiche, ma fornisce la miglior stima possibile della probabilità che il feto possa essere affetto dalle anomalie che abbiamo descritto sopra. Il risultato è espresso come una possibilità di avere un feto affetto su un numero più o meno grande di feti normali. Ad esempio 1 su 500, 1 su 3000 o uno su 80.

**Spetta alla donna ed alla coppia decidere se un certo valore di rischio li induca ad affrontare altre procedure diagnostiche come il prelievo di villi o l'amniocentesi che comportano il rischio di danneggiare una gravidanza normale.**

In realtà ogni coppia sceglie che cosa fare in base alla propria personale valutazione del rischio stimato, in funzione delle proprie convinzioni personali. Può essere ad esempio che una donna di 39 anni alla prima gravidanza decida di non fare diagnosi invasive se l'esame concludesse per un rischio di 1 possibilità su 200, e che invece una giovane donna di 25 anni richieda ulteriori accertamenti se la stima del rischio risultasse di 1/400.

Viceversa è molto importante capire che quando l'esame dà un risultato ottimo, ad esempio rischio uguale a 1 possibilità su 3000, questo rischio, pur bassissimo, comunque non è zero. La coppia che vuole la certezza diagnostica non deve quindi sottoporsi a questo esame, che per quanto preciso ed innocuo, non fornisce una diagnosi, ma appunto una stima del rischio.



## **VALUTAZIONE DEI RISULTATI DELL'ESAME:**

1) Il risultato sarà comunicato quindi come stima delle probabilità (ad esempio 1 caso patologico possibile su 2000 o un caso patologico possibile su 100) e non come risultato positivo o negativo. Sulla base di questa stima la paziente deciderà se fare altri accertamenti (amniocentesi, prelievo di villi coriali) oppure no.

2) Nel caso in cui l'esame combinato sia a basso rischio ma la misura della traslucenza nucale fosse superiore ai valori normali la paziente e/o la coppia, anche se ha effettuato indagine invasiva, deve essere informata che questo rende opportuna una adeguata valutazione ecografica della anatomia fetale a partire da 16 settimane per escludere patologie malformative o placentari.

3) E' opportuno considerare la possibilità di valutare parametri aggiuntivi (osso nasale) o in alternativa un seconda indagine di screening prenatale non invasiva (esame sequenziale ) a 16 settimane di gravidanza in tutti quei casi con un rischio basso o rischio intermedio: tra 1/350 e 1/1000 che potrebbero giovare della capacità di questo esame per precisare ulteriormente la stima del rischio.

**N.B.** (Fetal Medicine Foundation, Londra 2004) Kypros H. Nicolaides

•Uno screening nel primo trimestre di gravidanza basato sulla combinazione di età materna, NT fetale,  $\beta$ -hCG libera e PAPP-A nel siero materno permette di identificare circa il 90% dei casi affetti da trisomia 21 con una percentuale di falsi positivi del 5%.

•Test Combinato (NT+PAPP-A e Free $\beta$ hCG ) sensibilità: 85-90%

•Test Combinato+ Osso Nasale (NB) sensibilità:85-95%

**Cognome** \_\_\_\_\_ **Nome** \_\_\_\_\_

Io sottoscritto ..... richiedo che venga eseguita la misura della traslucenza nucale del feto e il prelievo di 1cc di sangue dalla vena del braccio con lo scopo **di stimare il rischio che il feto sia affetto da anomalie del numero dei cromosomi, in particolare dalla trisomia 21 (sindrome di Down) o dalla trisomia 18 (sindrome di Edwards) e di identificare condizioni di rischio particolare per alcune anomalie anatomiche o placentari.** La tecnica con cui viene eseguito l'esame mi è stata spiegata. Mi sono anche stati spiegati i limiti e i possibili problemi sotto elencati; pertanto ho capito e accetto che:

1. L'esame ecografico viene eseguito da medici con competenze specifiche in questo tipo particolare di esame e con apparecchiature ad alta tecnologia che consentono di riprodurre al meglio la tecnica originale.
2. Il sangue prelevato sarà analizzato da un laboratorio con tecnologie certificate dagli organi sanitari competenti secondo gli standard previsti dalla Fetal Medicine Foundation.
3. Ho in particolare capito che questo esame **non è un esame diagnostico che ci dice se il feto è malato o sano, ma come risultato fornisce la miglior stima possibile della probabilità che il feto possa essere affetto dalle anomalie che mi sono state illustrate.**
4. Ho capito che la sensibilità di questo esame può essere descritta come la capacità di identificare sostanzialmente l'80% - 85% dei feti
5. **Ho capito che il risultato dell'esame mi verrà comunicato come stima del rischio (e non come risultato positivo o negativo) e che sarà mia responsabilità decidere se, in base a quel rischio, sottopormi al prelievo di villi coriali o alla amniocentesi per confermare la normalità o diagnosticare condizioni di patologia cromosomica.**
6. Qualora desiderassi altri chiarimenti sulla interpretazione del risultato oltre a quelli che già mi sono stati spiegati potrò rivolgermi al medico curante.
7. Sono stata inoltre informata che qualora la traslucenza nucale fosse superiore come spessore ai valori considerati tipici, sarà opportuno eseguire dei controlli ecografici diagnostici a 16 e a 20 settimane per escludere altre patologie fetali o placentari. Questi ulteriori esami potranno essere compiuti anche nel caso che il risultato dell'eventuale analisi dei cromosomi sarà risultato normale.
9. Ho infine capito che questa serie di accertamenti non costituisce una garanzia di normalità, ma una garanzia di avere eseguito secondo lo stato dell'arte medica più aggiornata, i controlli oggi possibili per limitare il rischio di patologie cromosomiche.

Data ..... Firma (paziente) .....

Data ..... Firma (medico) .....



TOSHIBA CENTRO SALUTE DONNA OB 30/11/2010 12:04:41

T

3

4

5

6

6C1  
T5.5  
22 fps

Scan  
74  
DR  
55

#545

HDD: 98% Free CINE REVIEW ▶ [stop] [copy] [ ] [ ]

This is a Toshiba medical ultrasound image showing a grayscale scan of a fetal head in profile. The image is framed by a dark border containing technical information. At the top, it displays 'TOSHIBA CENTRO SALUTE DONNA OB' and the date/time '30/11/2010 12:04:41'. On the left side, there is a vertical scale with markers labeled '3', '4', '5', and '6', and technical data including '6C1', 'T5.5', and '22 fps'. On the right side, it shows 'Scan 74' and 'DR 55'. At the bottom, there is a progress bar labeled '#545' and a status bar with 'HDD: 98% Free', 'CINE REVIEW' with a play button, and several control icons.



TOSHIBA

CENTRO SALUTE DONNA

OB

30/11/2010

12:00:34



Qscan  
84  
DR  
55

6C1  
T5.5  
22 fps

Dist A 2.1 mm

#372

HDD: 98% Free

CINE REVIEW ▶





**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**

*Centro Salute Donna*  
AUSL FERRARA

