



COLLEGIO DELLE OSTETRICHE DI FERRARA

FERRARA, 21 NOVEMBRE 2015


HOTEL CARLTON

NUOVE ACQUISIZIONI IN TEMA DI
RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO E
DIAGNOSI PRENATALE

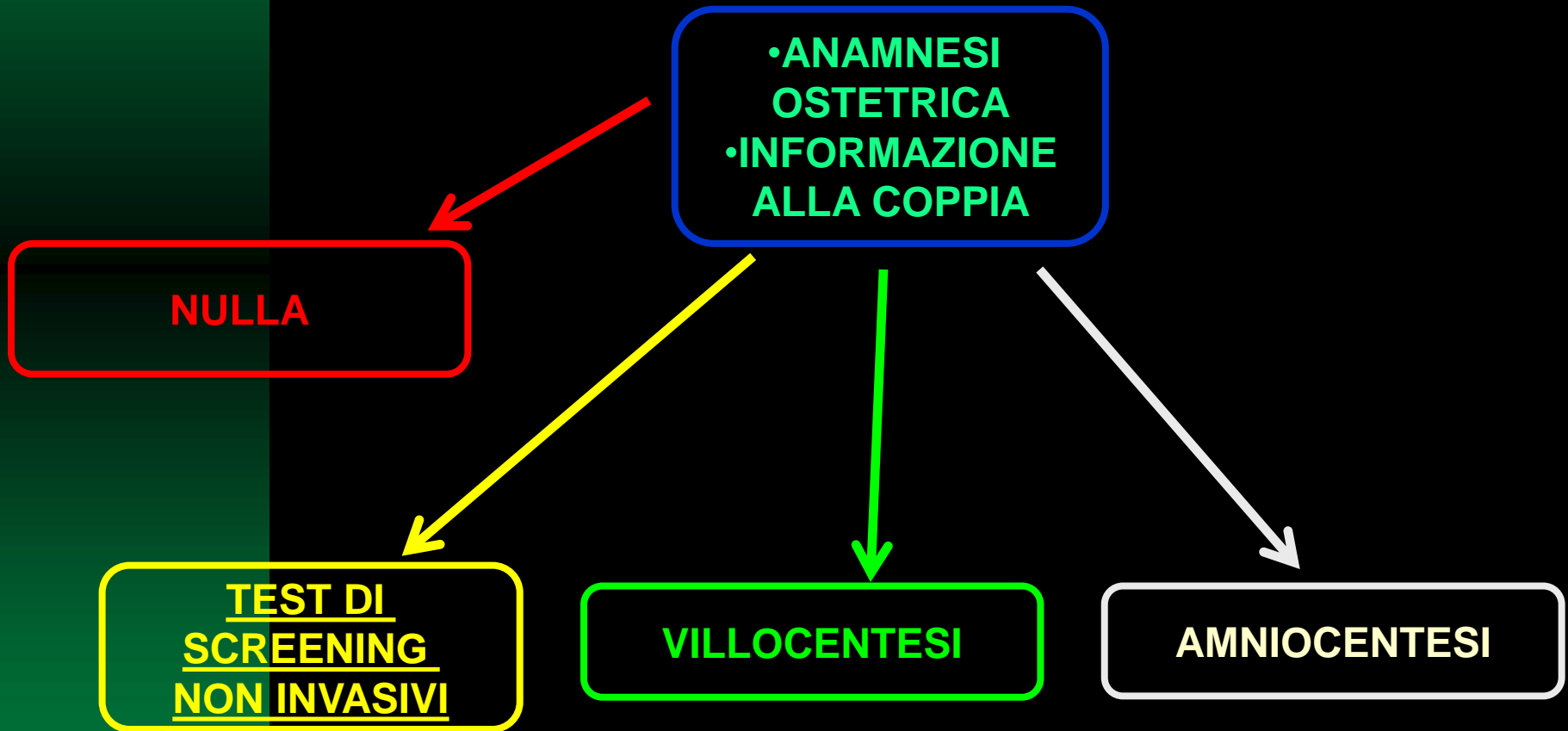


IL TEST COMBINATO: ANCORA ATTUALE?

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 ≤ 35 aa.**
- ☞ Gravide con età ≥ 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)	Rischio a 12 settimane		
	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	Metodo	Sensibilità
Combinato	NT+PAPP-A e free β hCG	85-90%
Combinato+NB	NT+PAPP-A e free β 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 translucenza 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 translucenza 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 gravidanze 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, β -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,^{1*} Andrea Barlocco,¹ Beatrice Grimi,¹ Silvia Milani,¹ Giuditta Frascoli,¹
Anna Maria Di Meco,¹ Rosaria Liuti,¹ Anna Trotta,¹ Sara Chinetti,¹ Francesca Dulcetti,¹
Anna Maria Ruggeri,¹ Simona De Toffol,¹ Maurizio Clementi,² Federico Maggi,¹ and Giuseppe Simoni¹

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


²Genetica 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 <35 aa esso rappresenta il 45,8% nel primo trimestre ed il 39,7% nel secondo trimestre; in quelle ≥ 35 aa 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.



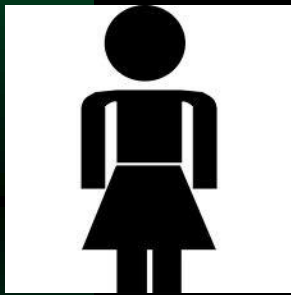
In una indagine condotta su 353 donne in gravidanza a cui era stato somministrato un questionario subito dopo la consulenza prenatale, solamente il 36% ha risposto correttamente "un risultato negativo del test non garantisce che tutto vada bene per il bambino" e solo il 32% ha risposto "la maggior parte 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 - 31.10.2015



N°3913

Test combinato con risposta
Rischio alto per trisomia 21
N°111/3913 2,83%

Trisomie 21: N°18/3913 0,46%

“Falsi positivi” Trisomia 21
N°93/3913 2,37%

“Falsi positivi” su alto rischio 93/111 83,09 %
Trisomie 21 su alto rischio 18/111 16,91%

TEST COMBINATO TRISOMIA 13-18

01.04.2004 - 31.10.2015

Test combinato con risposta Rischio Alto
per trisomia 13/18 N° 12



N°3913

Trisomie13: N° 8

Trisomie18: N° 4

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”
2,37%**

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.

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, β -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 β hCG) sensibilità: 85-90%**

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



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] [] []

Detailed description: This is a Toshiba medical ultrasound screen capture. The top header bar contains the text 'TOSHIBA CENTRO SALUTE DONNA OB' on the left and '30/11/2010 12:04:41' on the right. The main display area shows a grayscale B-mode ultrasound image of a fetal head in profile. A vertical scale on the left side of the image is marked with 'T' at the top and numbers '3', '4', '5', and '6' along the axis. To the left of the image, technical parameters are listed: '6C1', 'T5.5', and '22 fps'. To the right of the image, 'Scan 74' and 'DR 55' are displayed. At the bottom right of the image area, a blue progress bar is labeled '#545'. The bottom status bar shows 'HDD: 98% Free' on the left, 'CINE REVIEW ▶' in the center, and four icons on the right: a green stop icon, a yellow copy icon, and two empty white boxes.



TOSHIBA

CENTRO SALUTE DONNA

OB

30/11/2010

12:00:34



Dist A 2.1 mm

372

HDD: 98% Free

CINE REVIEW ▶



Prenatal Diagnosis

**PRENATAL
DIAGNOSIS**



A CASE OF TRIPLOIDY DETECTED BY MATERNAL SERUM SCREENING IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Journal:	<i>Prenatal Diagnosis</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Research Letter
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	COSTANTINO, DEMETRIO; WOMEN'S HEALTH CENTER, AUSL FERRARA GUARALDI, CLAUDIA; DEPARTEMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY , "SAN LORENZO" HOSPITAL VALDAGNO (VI). Sessa, Mariateresa; GENOMA - Molecular Genetics Laboratory,
KeyWords:	MATERNAL SERUM SCREENING, triploidy, prenatal diagnosis, amniocentesis, Fetal ultrasound < FETAL IMAGING, GENETIC COUNSELLING

A 24-year-old woman presented in her first pregnancy, naturally conceived. The obstetric history was negative and the medical history proximate and remote showed no comorbidities. The patient was sent to our ambulatory to perform the first trimester screening for trisomy 21-18 at 11-14 weeks' gestation. The screening parameters included nuchal translucency (NT), maternal serum free β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A).

The ultrasound and NT measurement was performed by a certified sonographer: NT was 0.9mm (Multiples of median = MoM 0.72), the biometrics was normal, and there were no morphological abnormalities. The maternal serum Free β -hCG was 3.69UI/L MoM 0.10 and PAPP-A 0.08UI/L MoM 0.02. The risk of trisomy 21-18 was calculated using a dedicated software (Ssdwlab 5) and there was a low risk: 1:4830 for trisomy 18 and 1:30414 for trisomy 21. There was only a marked decrease in maternal serum free β -hCG and PAPP-A. After genetic counselling, an amniocentesis was recommended in order to exclude aneuploidies related to serum screening.

Amniocentesis was performed at 17 weeks' pregnancy, twenty millimeters of amniotic fluid sample was collected; which revealed detectable ultrasound abnormalities: bilateral hydrocephalus, agenesis of the corpus callosum, oligohydramnios and asymmetric growth restriction.

The fetus showed a 69, XXX karyotype; the fetus presented intrauterine fetal demise diagnosed at the 18 weeks' gestation. The chromosomal preparation obtained from fibroblasts confirmed the diagnosis. The postmortem examination findings revealed the intrauterine growth restriction, facial abnormalities. No further pathologic findings were revealed due to fetal maceration.

In our case the biochemical findings were comparable with the results of the previous report of maternal origin: serum Free β -hCG was 3.69UI/L MoM 0.10 and PAPP-A 0.08UI/L MoM 0.02 was very low. The NT was normal, and the risk of trisomy 21-18 was not increased. Our report remarked that there was a large deviation in maternal serum biochemistry of fetus with digynic triploidy is to be identified during the first trimester screening. In fact the risk of triploidy is not related to maternal age and other sonographic markers don't show substantially different values in euploid fetuses[9,10].

Anyway, in our case there was not a severe intrauterine growth restriction at the first ultrasound scan. In conclusion our findings remarked that the first trimester screening at 11-13 weeks of gestation for trisomy is able to detect other chromosomal abnormalities like triploidy.



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

