

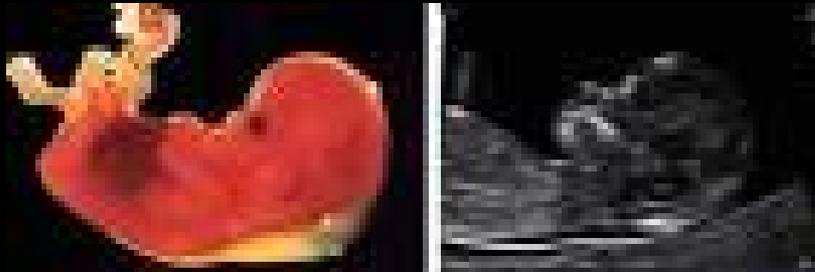


Università degli Studi di Padova – Azienda Ospedaliera di Padova
DIPARTIMENTO
DI SCIENZE GINECOLOGICHE E DELLA RIPRODUZIONE UMANA
Clinica Ginecologica e Ostetrica



Associazione ginecologi extraospedalieri
Dott. Francesco Libero Giorgino

TEST DI SCREENING



Dott. Franca Giovanni

Padova, 6 Marzo 2009

Nel 1866 Langdon Down, un medico inglese, osservò come negli individui affetti da trisomia del cromosoma 21 la cute sembrasse sovrabbondante rispetto alla superficie corporea, il naso apparisse piccolo ed il volto piatto.

Nel corso degli anni '90 è divenuto possibile osservare queste caratteristiche mediante un esame ecografico che viene effettuato nel terzo mese di vita intrauterina.

A quest'epoca gestazionale circa il 75% dei soggetti affetti da Sindrome di Down manifesta un aumento della Translucenza Nucale (TN) e nel 60-70% dei casi non è visualizzabile l'osso nasale.

Cenni Storici

Si tratta di una malattia conosciuta dall'antichità come dimostra il ritrovamento di un cranio sassone del IX secolo e da una serie di ritratti del XIV secolo che raffigurano bambini con tratti del viso caratteristici di questa malattia.

Eziologia

Nel 95% dei casi la SD è caratterizzata da un cariotipo con 47 cromosomi per la presenza di un cromosoma 21 sovranumerario. La causa della non disgiunzione del cr.21 durante la meiosi non è conosciuta, ma è stata chiaramente evidenziata una relazione significativa con l'età materna.

Nel 4% dei casi la SD è dovuta a Traslocazione Robertsoniana, cioè la traslocazione del cr.21, o parte di esso, ad un cromosoma del gruppo D o G (13,14,15,21,22

Il restante 1% può essere causato da "mosaicismo genetico" e in questi casi le caratteristiche della sindrome si manifestano in modo attenuato.

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.

DATI EPIDEMIOLOGICI

Attualmente in Italia 1 bambino su 800 nasce con questa condizione

TEST DI SCREENING

Cosa sono?

Test di screening per rivalutare, personalizzandolo, il rischio di anomalie cromosomiche su pazienti con età inferiore o superiore ai 35 anni

Obiettivi

Ridurre il rischio di aborto (circa 1 % per villocentesi ed amniocentesi)

Ridurre i costi legati all'utilizzo di tecniche invasive

Indicazioni

- Pazienti di età < a 35 anni a basso rischio
- Pazienti di età > a 35 anni che non desiderano sottoporsi a un test diagnostico invasivo
- Pazienti di età > a 35 anni che desiderano anteporre un test non invasivo

<i>Metodi di Screening</i>	<i>Sensibilità (%)</i>
Età materna (MA)	30
MA e biochimica materna (15 [^] -18 [^] s.g.)	50-70
MA e translucenza nucale (TN) a 11-13 s.g.	70-80
MA, NT fetale, free β -hCG e PAPP-A sierica materna a 11-13 s.g.	85-90
MA, NT fetale e osso nasale (NB) a 11-13 s.g.	90
MA, NT, NB, free β -hCG e PAPP-A a 11-13 s.g.	95

Nicolaides, Bedocchi, FMF 2004

ETA' MATERNA ED EPOCA GESTAZIONALE

Il primo metodo di screening per la Trisomia 21, introdotto agli inizi degli anni '70, era basato sull'**associazione con l'età materna**.

Il rischio di trisomie aumenta con l'avanzare dell'età materna, mentre nel caso della Sindrome di Turner e per le triploidie non esiste associazione.

Più precoce è l'epoca gestazionale, maggiore è il rischio di difetti cromosomici.

Nei feti affetti da Trisomia 21 la percentuale di aborto o morte endouterina nel periodo compreso tra la 12^a e la 40^a settimana è del 30%, mentre tra la 16^a e la 40^a è del 20% circa.

Nelle trisomie 18, 13 e nella Sindrome di Turner la percentuale di aborto spontaneo o morte endouterina tra la 12^a e la 40^a s.g. è circa dell'80%.

In una donna con un precedente feto o bambino affetto da una trisomia il rischio di ricorrenza nella gravidanza successiva è dello 0.75% maggiore rispetto al rischio a priori.

Il rischio di ricorrenza è cromosoma-specifico.

Prevalenza della trisomia 21 per età materna ed epoca gestazionale

Età materna	Età gestazionale (settimane)					
	10	12	14	16	20	40
20	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/15 27
25	1/870	1/946	1/1009	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/ 543	1/580	1/ 610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/ 383	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/ 196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/163	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/ 95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/ 47	1/51	1/54	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41
44	1/20	1/21	1/23	1/24	1/26	1/30
45	1/15	1/16	1/17	1/18	1/19	1/23

Nicolaides, Bedocchi, FMF 2004

MARKERS ECOGRAFICI PRECOCI
(11[^]-14[^] SETTIMANA GESTAZIONALE)

TRANSLUCENZA NUCALE FETALE (misurazione)

OSSO NASALE (visualizzazione e misurazione)

FLUSSIMETRIA DEL DOTTO VENOSO

FREQUENZA CARDIACA FETALE

PRECOCE RITARDO DI CRESCITA

DIMENSIONI DELLA VESCICA FETALE

RIGURGITO TRICUSPIDALICO

ANGOLO MAXILLO-FRONTALE

MARKERS BIOCHIMICI PRECOCI
(11[^]-14[^] SETTIMANA GESTAZIONALE)

FREE β hCG: livelli aumentati in caso di Trisomia 21 (< 2 MoM)

PAPP-A: livelli ridotti in caso di Trisomia 21 (< 0,5 MoM)

Traslucenza Nucale

*Segno ecografico transitorio del I trimestre
Iperriflettenza "catturata" dall'immagine ecografica*



Ipotesi del meccanismo fisiopatologico dell'edema nucale

- *malformazioni cardiache fetali*
- *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)*
- *anomalo sviluppo del drenaggio linfatico*
- *anemia fetale*
- *ipoproteinemia fetale*
- *infezioni congenite*

TRANSLUCENZA NUCALE

Si tratta della **manifestazione ecografica dell'accumulo di fluido dietro la nuca fetale** nel primo trimestre di gravidanza

Viene utilizzato il termine "translucenza" indipendentemente dal fatto che sia settata oppure no e che sia confinata al collo fetale o che ricopra interamente il corpo fetale

L'incidenza di cromosomopatie e di altre anomalie è legata allo spessore della translucenza nucale piuttosto che alla sua apparenza

Durante il secondo trimestre la translucenza solitamente scompare, anche se in alcuni casi evolve in edema nucale oppure in igroma cistico con o senza idrope generalizzata

Nel 75% dei feti con igroma cistico è presente un difetto cromosomico che circa nel 95% dei casi, è rappresentato dalla **Sindrome di Turner**

Nel caso di edema nucale, un terzo dei feti presenta un difetto cromosomico, che nel 75% dei casi è una **Sindrome 21 e 18**. Si associa inoltre a malformazioni cardiovascolari e polmonari fetali, displasie scheletriche, infezioni congenite e disordini metabolici ed ematologici

Misurazione della translucenza nucale

CRL compreso tra 45 ed 84mm
corrispondente a 11,2-13,6 sett. (Nicolaides, 2004)



MISURAZIONE DELLA TRANSLUCENZA NUCALE

Buona sezione sagittale del feto con misurazione dell'NT in una posizione neutra

Vanno incluse nell'immagine solo 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 e i tessuti molli che ricoprono la colonna cervicale con particolare attenzione nel distinguere la cute fetale dalla membrana amniotica e nel visualizzare il cordone ombelicale.

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 va posta all'interno del fluido nucale.

Va ottenuta più di una misurazione dell'NT con annotazione della maggiore.

Il rischio di trisomie viene calcolato moltiplicando il rischio a priori (MA ed epoca gestazionale) per la likelihood tadio della NT (dipende dal grado di deviazione della sua misurazione dalla normale mediana per quel determinato CRL).

MISURAZIONE DELLA TRANSLUCENZA NUCALE

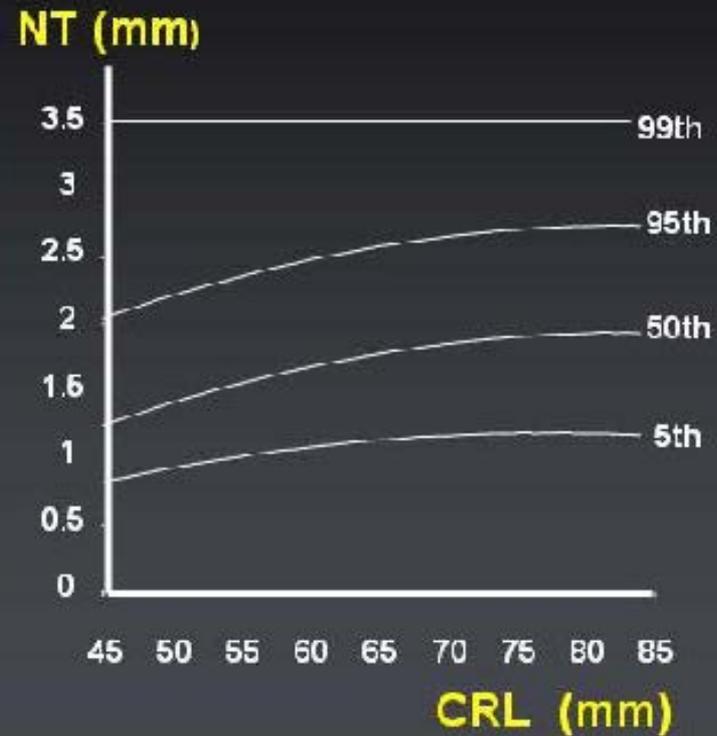


L'ingrandimento deve essere tale per cui ad un aumento minimo nella distanza tra i calibri corrisponda una variazione di soli 0,1 mm

MISURAZIONE DELLA TRANSLUCENZA NUCALE



Dimensioni normali della translucenza nucale (NT)



Translucena nucale	Difetti cromosomici	<i>CARIOTIPO</i> NORMALE Morte fetale	Anomalie fetali maggiori	Vivo e in buona salute
< 95° centile	0,2 %	1,3 %	1,6 %	97 %
95°-98°centile	3,7 %	1,3%	2,5 %	93 %
3.5-4.4 mm	21,1 %	2,7 %	10,0 %	70 %
4.5-5.4 mm	33,3 %	3,4 %	18,5 %	50 %
5.5-6.4 mm	50,5 %	10,1 %	24,2 %	30 %
≥ 6.5 mm	64,5 %	19,0 %	46,2 %	15 %

TRANSLUCENZA NUCALE FETALE E BIOCHIMICA SU SIERO MATERNO NEL I TRIMESTRE

L'età materna combinata ai livelli di free β -hCG e PAPP-A su siero materno permette di identificare il 60% delle gravidanze affette con un 5% di falsi positivi (scende tuttavia al 10% in caso di errata datazione ecografica).

Lo screening mediante combinazione dell'NT fetale e dei livelli sierici di free β -hCG e PAPP-A permette di identificare circa il 90% di tutti i difetti cromosomici, con un 1% di falsi positivi, oltre al 5% necessario per lo screening della trisomia 21.

Nelle gravidanze affette da trisomia 21 a 11-13+6 s.g. settimane le concentrazioni su siero materno di free β -hCG risultano più elevate (2 MoM) e quelle di PAPP-A ridotte (circa 0,5 MoM) rispetto ai feti cromosomicamente normali.

Non è stata dimostrata alcuna associazione significativa tra l'NT fetale e i livelli sierici di free β -hCG e PAPP-A; questi markers biochimici ed ecografici possono dunque essere combinati per ottenere uno screening più efficace rispetto ad entrambi i metodi considerati individualmente.

RISULTATI MIGLIORI

La capacità di ottenere una misurazione attendibile della traslucenza nucale dipende da un adeguato training e dal rispetto di una tecnica standard per la sua misurazione, al fine di ottenere risultati riproducibili.

Adesione a tecniche standard

Apparecchiature ecografiche idonee

Training

“Motivazione”

NT ED ANOMALIE CROMOSOMICHE

Nei programmi di screening della sindrome di Down è stato possibile identificare numerose altre anomalie cromosomiche, nelle quali lo spessore della NT può risultare significativamente maggiore rispetto ai feti non affetti di pari età gestazionale.

La misurazione della NT è risultata:

oltre il 95°percentile nel 72% dei casi di trisomia13

nell'83% dei feti con trisomia18

nell'88%dei casi di sindrome di Turner

nel 40% dei feti con anomalie dei cromosomi sessuali

nel 66% dei casidi triploidia

NT ED MALFORMAZIONI CARDIACHE

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)

Padova, 06 marzo 2009

Fetal defects and increased nuchal translucency

1996-2004

93 cases

with nuchal translucency above 3mm

The adverse fetal outcome can be correlated with nuchal translucency enlargement.

In this study were registered:

50% of adverse outcome for NT > 5,5

20% for NT > 4,5-5,4

10% for NT > 3.0-4,4

*L. Rosignoli, e coll., Ultrasound In Obst. and Gyn,
Vancouver , 2005*

Alla misurazione della Translucenza Nucale si possono associare altri marcatori ecografici

OSSO NASALE

DOTTO VENOSO

RIGURGITO TRICUSPIDE

ANGOLO MAXILLO-FRONTALE

Che possono incrementare la sensibilità dal 75-80% a circa 90-95%

OSSO NASALE

Nel 2001, sulla base di evidenze anatomiche, si è visto che il 60-70% di feti con trisomia 21 non presentava l'osso nasale nel periodo 11-14 settimane.

Negli ultimi anni studi è stato poi confermato: l'assenza è nel

1,2 % dei feti non affetti

68,5% dei feti con trisomia 21

55% dei feti con trisomia 18

35% dei feti con trisomia 13

10% dei feti

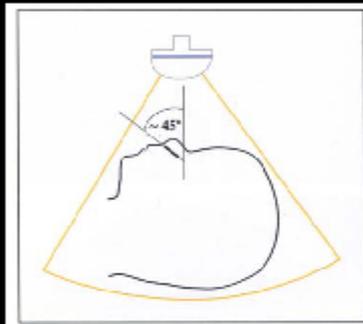
L'associazione di questo ulteriore marker ecografico al test di screening permette di portare, con il 5% di falsi positivi, la detection rate al 95%.

Turner.J.D. Sonek, S. Cicero, R. Neiger, K.H. Nicolaidis, 2006

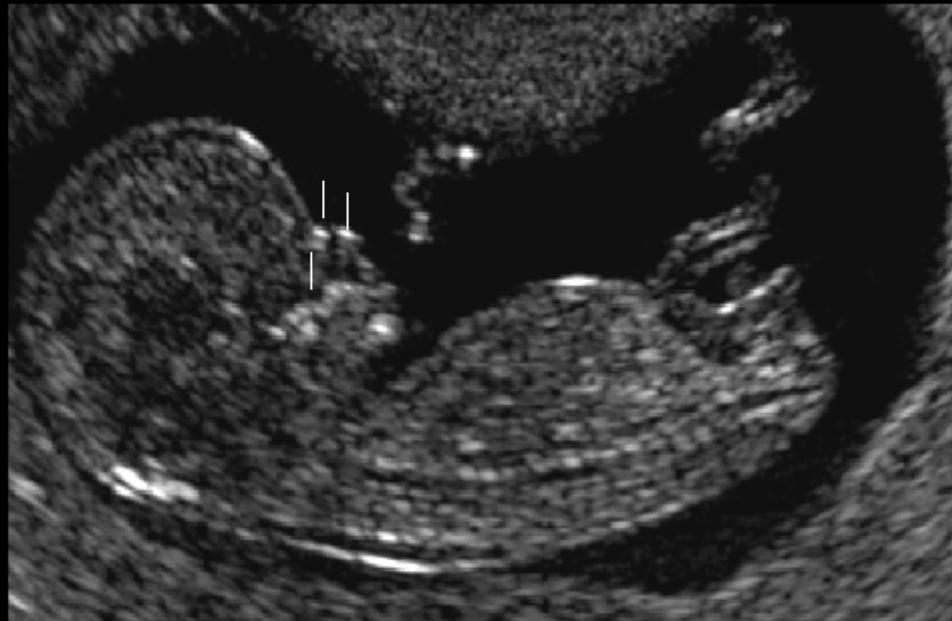
Padova, 06 marzo 2009

OSSO NASALE

Scansione sagittale mediana del volto fetale, che deve essere rivolto verso la sonda, ingrandimento adeguato, che consente la visualizzazione dell'estremo cefalico e di parte del tronco, e di un angolo di circa 45° tra fascio d'insonazione e asse longitudinale dell'osso nasale. (Sonek, 2003)



tre linee



OSSO NASALE

Test di screening



L'età gestazionale deve essere compresa tra la 11^a e la 13⁺⁶ s.g., con un CRL fra i 45 e gli 84 mm; in tale epoca il profilo può essere esaminato con successo in più del 95% dei casi.

Nell'immagine del naso devono essere presenti **3 linee distinte**. La linea superiore che rappresenta la cute; quella inferiore che risulta essere più spessa e più ecogena della cute sovrastante e che rappresenta l'osso nasale; la terza linea, infine, per lo più in continuità con la cute, ma ad un livello più elevato, rappresenta la punta del naso.

Nei feti con cariotipo normale l'incidenza di assenza dell'osso nasale è inferiore all'1% nella popolazione Caucasica e circa il 10% in quella Afro-Caraibica.

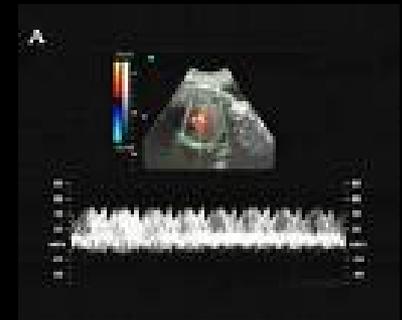
L'osso nasale è assente nel 60-70% dei feti affetti da trisomia 21, circa nel 50% dei feti con trisomia 18 e nel 30% dei feti con trisomia 13.

Con una percentuale di falsi positivi del 5%, lo screening che combina l'NT con l'osso nasale e la valutazione della free β -hCG e PAPP-A può potenzialmente identificare più del 95% delle gravidanze affette da trisomia 21.

STUDIO DOPPLER DEL DOTTO VENOSO

Si tratta di uno shunt che conduce il sangue ossigenato proveniente dalla vena ombelicale direttamente nell'atrio di destra e da qui nella circolazione coronarica e cerebrale.

Presenta una caratteristica onda trifasica, con un'elevata velocità durante la sistole (onda S) e la diastole (onda D) ventricolare ed un flusso anterogrado durante la contrazione atriale (onda A).



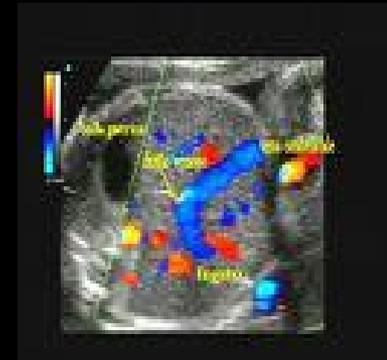
Durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza la presenza di un'onda velocimetrica patologica, con un'onda A assente o invertita, è un chiaro segno di insufficienza cardiaca fetale.

STUDIO DOPPLER DEL DOTTO VENOSO

A 11-13+6 settimane si può osservare un'anomalia di flusso del dotto venoso nel 5% dei feti cromosomicamente normali, nell'80% di quelli con trisomia 21 e complessivamente nel 75% di tutti i difetti cromosomici.

La valutazione del dotto venoso può essere combinata con l'NT fetale per migliorare l'efficacia dello screening ecografico precoce per la trisomia 21.

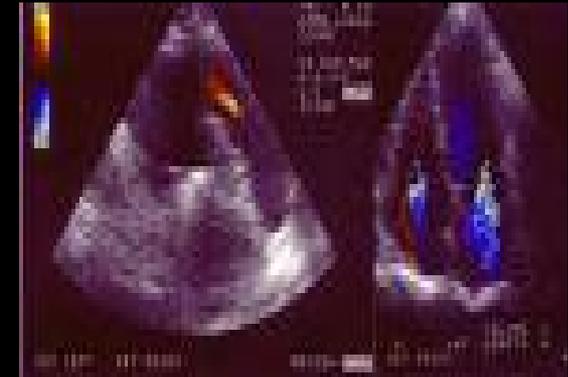
La valutazione del dotto richiede molto tempo ed operatori estremamente esperti. Potrebbe essere utilizzata in centri specialistici per ricalcolare il rischio di difetti cromosomici nelle pazienti con risultato borderline.



Nicolaidis, Bedocchi, FMF 2004

RIGURGITO TRICUSPIDALICO FETALE

In un recente lavoro eseguito su di una popolazione a rischio di anomalie cromosomiche, si è visto che circa il 60% dei feti con tris 21, il 50 % di quelli con trisomia 18 e 13 e solo l'8% di quelli normali presentava un ulteriore marker ecografico rappresentato dal rigurgito della valvola tricuspide



La presenza o assenza dell'insufficienza tricuspidalica è rilevata mediante Doppler pulsato, ponendo il volume campione attraverso l'orifizio valvolare in una sezione 4 camere (velocità diastolica > 80 cm/sec)



In feti con cariotipo normale e NT aumentata si associa ad un rischio maggiore di cardiopatie congenite (utilità di eseguire un ecocardio in epoca precoce)

ANGOLO MAXILLO-FRONTALE

Un ultimo marker ecografico utilizzato è l'angolo che l'osso frontale forma con l'osso mascellare (quando normale risulta di 90° - 75° in sezione sagittale).



Associato alla determinazione della NT ne aumenta la sensibilità al 90-95%

FREQUENZA CARDIACA FETALE

Alla 11⁻13⁺6 s.g.

Sindrome di Turner e
Trisomia 13

—————→ *Tachicardia fetale*

Trisomia 18
Triploidia

—————→ *Brachicardia fetale*

Liao et al. 2001

LUNGHEZZA VERTICE-SACRO O CROWN-RUMP LENGHT (CRL)

La trisomia 18 e la triploidia si associano ad un difetto di crescita intrauterino moderatamente severo.

La trisomia 13 e la Sindrome di Turner sono associate a un lieve difetto di crescita intrauterino.

Nella Sindrome di Down la crescita è sostanzialmente normale.

Concludendo.....

TEST DI SCREENING	DETECTION RATE
Triplo test	60 % Wald '94
NT	75% Nicolaides '98
Duotest	65% Cuckle '99
NT con osso nasale	90% Nicolaides '04
Test combinato	95 % Nicolaides '04

Grazie...