

La diagnosi prenatale:
presente e futuro

Congresso
23 settembre 2009
Ospedale Valdelsa, auditorium

**AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA SENESE**

U.O.C. Genetica Medica

AZIENDA USL 7 DI SIENA

**U.O. Ginecologia e Ostetricia Val
d'Elsa**

***La diagnosi prenatale
presso***

l'Ospedale Val d'Elsa

Cristina Ferretti

Indicazioni alla diagnosi prenatale invasiva (All. C D.M. 10/09/98)

- **Età materna avanzata (≥ 35 aa.)**
- **Genitori con precedente figlio affetto da patologia cromosomica**
- **Genitore portatore di riarrangiamento strutturale non associato ad effetto fenotipico**
- **Genitore con aneuploidie dei cromosomi sessuali compatibili con la fertilità**
- **Anomalie malformative evidenziate ecograficamente**
- **Probabilità di 1/250 o maggiore che il feto sia affetto da sindrome di Down (o alcune altre aneuploidie) sulla base di parametri biochimici valutati su sangue materno o ecografici, attuati con specifici programmi regionali in centri individuati dalle singole Regioni e sottoposti a verifica continua della qualità.**

Diagnosi dei difetti cromosomici

- **Diagnosi non invasiva**

- Cellule fetali nel sangue periferico materno 1: 10^3 - 10^7
- DNA libero di origine fetale nel sangue materno

- **Diagnosi invasiva**

- Villocentesi
- Amniocentesi

Diagnosi non invasiva

- Lo studio delle cellule fetali estratte dal sangue periferico materno troverà applicazione come metodo per la valutazione del rischio di difetti cromosomici, piuttosto che come diagnosi prenatale non invasiva delle cromosomopatie
- Evidenze contraddittorie riguardo la concentrazione di DNA libero di origine fetale nelle gravidanze con feti affetti da trisomia 21

Diagnosi invasiva

- **Amniocentesi**

- 1% di perdite fetali e aumentato rischio di sindrome da distress respiratorio e polmonite (Tabor et al. '86)

- 0,3% ridotto allo 0,03% di perdite fetali se eseguita profilassi con azitromicina orale (Giorlandino et al. '09)

- Amniocentesi precoce (10-14 sett.):

- +2% di perdite fetali

- +1,6% piede torto equino-varo

Diagnosi invasiva

- **Villocentesi**

- Effettuata nel 1° trim. per via T.A. presenta rischio di perdita fetale uguale a quello dell'amniocentesi nel 2° trim.
- Pareri discordanti sull'incidenza di perdite fetali in seguito a villocentesi per via T.A. rispetto alla via transcervicale
- Associazione tra villocentesi prima della 10^a sett. di gravidanza ed anomalie degli arti, micrognazia, microglossia

Procedure invasive

- La diagnosi di certezza dei difetti cromosomici fetali richiede una procedura invasiva
- Il rischio di aborto della villocentesi nel 1° trim. è uguale a quello dell'amniocentesi nel 2° trim.
- L'amniocentesi non deve essere effettuata prima della 15^a sett. di gravidanza
- La villocentesi non deve essere effettuata prima dell'11^a sett. di gravidanza
- Le procedure invasive devono essere eseguite da operatori esperti e qualificati

Screening dei difetti cromosomici

Inizio anni '70 la prima metodica di screening per la sindrome di Down era basata sull' associazione fra **trisomia 21** ed **età materna** avanzata;

a causa del rischio abortivo e per gli alti costi, l'amniocentesi fu inizialmente offerta a donne ≥ 40 anni

successivamente fu offerta a donne ≥ 35 anni (5% popolazione delle gravide)

attualmente le donne ≥ 35 anni rappresentano il 15% della popolazione delle gravide (50% dei feti affetti da trisomia 21)

se offerta a donne ≥ 38 anni (5-10% popolazione delle gravide): 30% dei feti affetti da trisomia 21

Screening dei difetti cromosomici

Fine anni '80 nuova metodica di screening teneva in considerazione non solo l'*età materna* ma anche la concentrazione di *alcuni fattori di origine fetoplacentare* nel sangue periferico materno

A 16 sett. i livelli di:

α -fetoproteina (AFP)

estriolo non coniugato (uE_3)

gonadotropina corionica umana (hCG : free β e tot)

inibina A

in madri portatrici di feti affetti da tris. 21 sono significativamente differenti dalla norma

Screening dei difetti cromosomici

- Triplotest (15⁺³-17⁺⁶ sett.)

- AFP

- uE₃

- hCG

Questo metodo di screening è quindi più efficace della sola età materna e, con la stessa percentuale di procedure invasive (5%) permette di identificare il **50-70%** dei feti affetti da sindrome di Down

Screening dei difetti cromosomici

Anni '90: introdotto lo screening basato sulla combinazione dell' **età materna** e dello spessore della **translucenza nucale fetale** a 11-13⁺⁶

Questa metodica si è dimostrata in grado di identificare il **75%** dei feti affetti da tris. 21

Screening dei difetti cromosomici

Test combinato 1° trim. (11-13⁺⁶ sett.)

Negli anni successivi è stato dimostrato come la combinazione di:

- *età materna*
- *translucenza nucale fetale*
- *free β hCG e PAPP-A*

nel 1° trim. consente di identificare l'**85-90%** dei feti affetti da tris. 21

Screening dei difetti cromosomici

Nel 2001 è stato notato che nel 60-70% dei feti affetti da trisomia 21 non era possibile visualizzare ecograficamente l'**osso nasale** a 11-13⁺⁶: queste evidenze possono migliorare la sensibilità del test di screening del 1° trim. fino ad oltre il **95%**.

Inoltre nell'80% dei feti con tris. 21 può essere osservata una anomalia di flusso del dotto venoso.

Screening dei difetti cromosomici

Metodo di screening	Sensibilità %
Età materna (MA)	30
MA e biochimica materna a 15-18 settimane	50-70
MA e translucenza nucale (NT) a 11-13⁺⁶ settimane	70-80
MA, NT, free β-hCG e PAPP-A sierica materna a 11-13⁺⁶ settimane	85-90
MA e NT fetale e osso nasale (NB) a 11-13⁺⁶ settimane	90
MA, NT, NB e free β-hCG e PAPP-A sierica a 11-13⁺⁶ settimane	95

Metodi di screening utilizzati c/o Ospedale Val d'Elsa

- Dal '95 a marzo '01 ----> Triplo Test
- Da marzo '01 a nov. '01 ----> Triplo Test e NT+ free β -hCG e PAPP-A (RIA)
- Da dic. '01 a luglio '06 ---> Triplo Test e solo NT (AOC)
- Da luglio '06 a luglio '09 ---> Triplo Test e NT + free β -hCG e PAPP-A (AOC)
- Da luglio '09 ---> NT + free β -hCG e PAPP-A (AOUS)

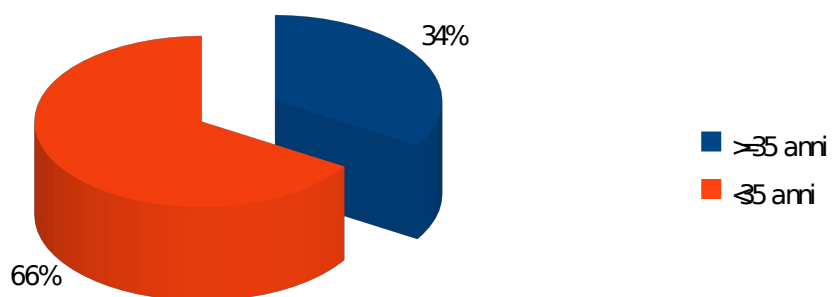
Amniocentesi - Indicazioni

Anno	Età	Triplo Test	Test Screening 1° trim.	Prec. Cromos. o Malform.	ECO	Scelta materna
1995	1	3		1		
1996	26	34			2	
1997	33	36			3	2
1998	45	32		4		1
1999	115	22		7	1	49
2000	138	13		2	1	69
2001	137	20		2	3	39
2002	117	20			4	15
2003	168	26	2 (solo NT)	3	9	24
2004	179	19	3(solo NT)	4	8	22
2005	199	21	2 (solo NT)	4	8	20
2006	187	24/213	2/170	1	4	29
2007	172	10/134	6/423		3	24
2008	187	10/96	11/455	3	2	20
2009 1°sem	83	1 /34	11/272			8

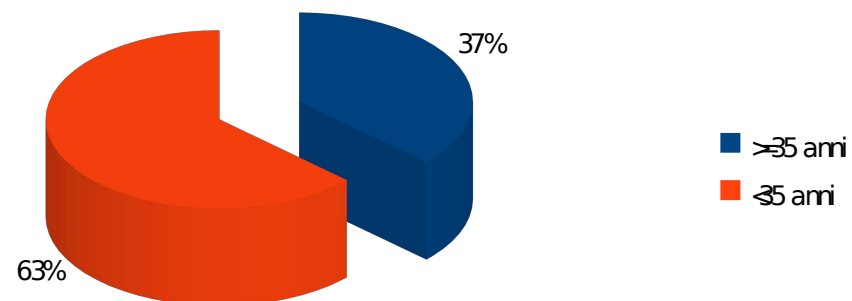
Età materna al parto 2007-2008

>=35 anni	<35 anni	Totale nati	Anno
348	682	1030	2007
381	651	1032	2008

P.O Campostaggia (2007)



P.O Campostaggia (2008)



Amniocentesi - Residenza

Anno	Alta Val d'Elsa	Altre zone USL 7	Altre USL	Totale Amniocentesi
1995	1	3	1	5
1996	34	10	18	62
1997	48	6	20	74
1998	45	18	19	82
1999	104	37	57	198
2000	128	29	67	224
2001	118	36	52	206
2002	109	54	60	223
2003	134	37	68	239
2004	118	45	72	235
2005	137	56	61	254
2006	126	67	56	249
2007	94	64	57	215
2008	95	77	61	233
2009 1°sem	50	21	32	103

Amniocentesi - Esiti

Anno	Negativi	Trisomia 21	Traslocazioni/Delezioni	Trisomia 18/13	45,x0 47,xxy	Altro	Perdite fetali
1995	5						0
1996	62						0
1997	72					1	1
1998	80	1		1			1
1999	196	1			1		2
2000	222	1	1	1		1	2
2001	204	1			1		0
2002	219	2		1	1	1	2
2003	237	2					2
2004	229	3	2		1		1
2005	251	2	1				2
2006	247	1		1			1
2007	213	2	1				1
2008	232	1					1
2009 1°sem	103						0

Modalità di accesso diagnosi prenatale in Val d'Elsa

- **Test combinato 1° trimestre**
 - Prenotazione al CUP del prelievo ematico (free β -hCG e PAPP-A) tra 11 e 13⁺⁶ settimane (eseguiti martedì 8:00-10:30)
 - successiva ECO 1° trim.+NT (con contemporaneo calcolo del rischio e comunicazione esito screening) eseguita automaticamente senza prenotazione al CUP (giovedì 8:30-13:00)
- **Triplo Test**
 - Prenotazione al CUP del prelievo ematico (AFP, uE₃ e hCG) tra 15 e 17⁺⁶ settimane (eseguiti lunedì 14:00-16:00)

Modalità di accesso diagnosi prenatale in Val d'Elsa

- **Amniocentesi**

- Prenotazione diretta alla U.O. di Ostetricia e Ginecologia (ambulatorio martedì 8:30-12:30)

- **Consulenza genetica**

- Prenotazione diretta alla U.O. di Ostetricia e Ginecologia per gravide con indicazione alla diagnosi prenatale invasiva (ambulatorio giovedì 15:00-17:00)