



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE



# La Diagnosi Prenatale presente e futuro

lo screening combinato  
l'analisi di laboratorio

*Carlo Scapellato*

Poggibonsi 23 settembre 2009

# Diagnosi prenatale (DS)

## ➔ ANALISI PRELIMINARE

- ➔ *fattori di rischio*
- ➔ *test di screening*
- ➔ *quali test*

## ➔ TEST COMBINATO

- ➔ *PAPP-A*
- ➔ *free betahCG*
- ➔ *Varie*

# Analisi preliminare

## Sindrome di DOWN

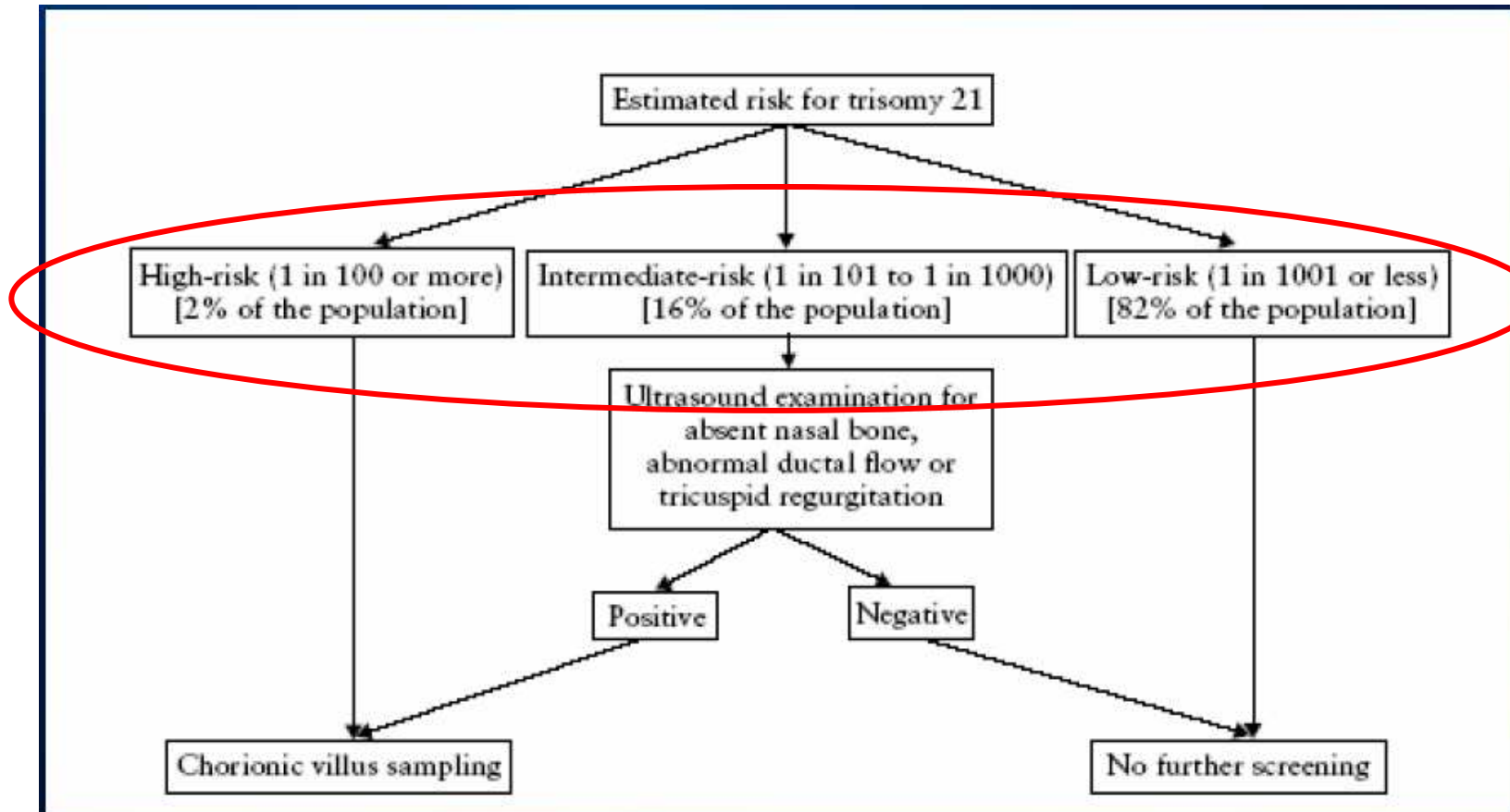


John Langdon Down  
(1828 - 1896)

- **Interessa tutte le etnie sia maschi che femmine**
- **Incidenza: 1:700-1000 nati vivi (che rappresentano il 22% di embrioni concepiti con tale anomalia, il 78% subisce un aborto spontaneo)**
- **Criteri di prevalenza**
  - *es. età materna*
  - *precedente figlio affetto dalla sindrome*

# Test Combinato

## specificità



Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage firsttrimester screening;

K. H. Nicolaides et al., *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 221–226

# Analisi preliminare

## fattore di rischio età materna

Le cause della non-disgiunzione meiotica non sono conosciute

L'unico fattore di rischio noto è **l'età materna**

Rischio di aneuploidia in rapporto all'età materna alla nascita

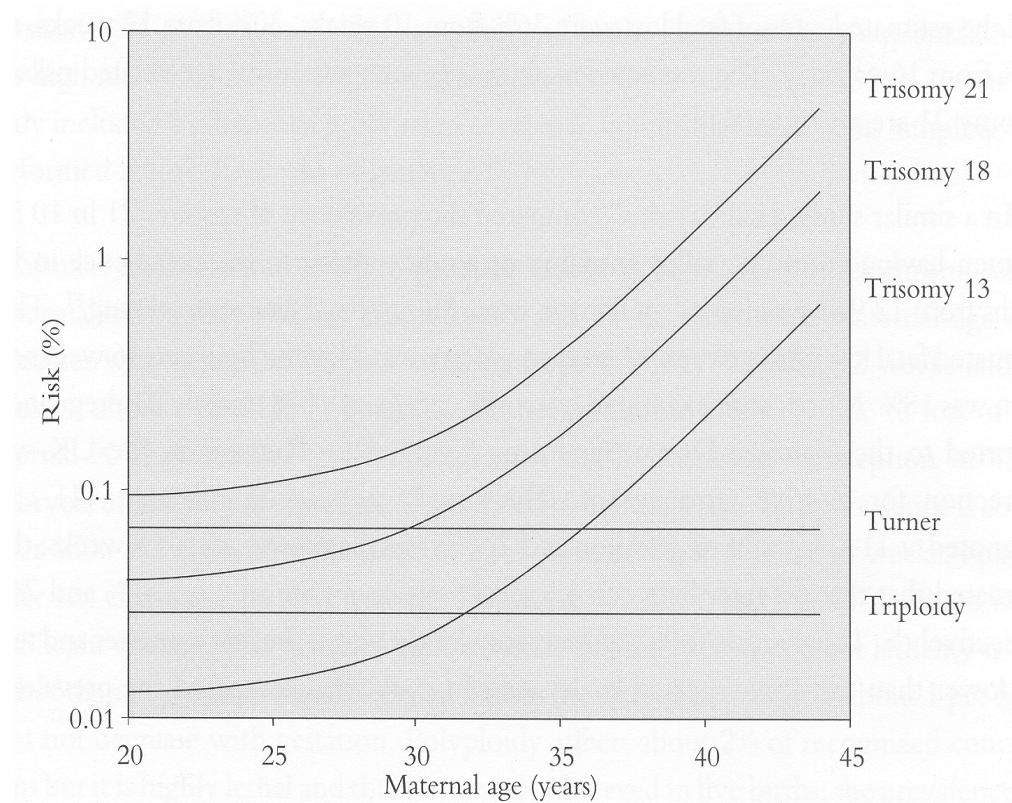
Età materna	Rischio	Età materna	Rischio
15	1/1859	31	1/459
16	1/1789	32	1/392
17	1/1712	33	1/332
18	1/1631	34	1/278
19	1/1546	35	1/230
20	1/1456	36	1/172
21	1/1361	37	1/188
22	1/1264	38	1/153
23	1/1167	39	1/97
24	1/1070	40	1/76
25	1/972	41	1/59
26	1/876	42	1/45
27	1/784	43	1/34
28	1/695	44	1/25
29	1/611	45	1/19
30	1/532	46	1/14



# Analisi preliminare

## fattore di rischio età materna

<b>ETA' MATERNA</b>	<b>Incidenza DS tra i bimbi nati vivi</b>
■ 21	➤ 1 su 1500
■ 27	➤ 1 su 1000
■ 33	➤ 1 su 600
■ 34	➤ 1 su 450
■ 35	➤ 1 su 400
■ 36	➤ 1 su 300
■ 37	➤ 1 su 220
■ 38	➤ 1 su 175
■ 39	➤ 1 su 140
■ 40	➤ 1 su 100
■ 41	➤ 1 su 80
■ 42	➤ 1 su 60
■ 43	➤ 1 su 50
■ 44	➤ 1 su 40
■ 45	➤ 1 su 30



# Analisi preliminare

Diagnosi invasiva  
Diagnosi non invasiva

➔ Amniocentesi  
- 16° settimana

➔ Prelievo dei Villi Coriali  
- 11°-13° settimana

***Rischio di abortività (0.4-1%) che le tecniche invasive  
tuttora comportano***

## OGGI

■ Età riproduttiva oltre i 30 anni

■ Progressi della ricerca, sviluppo  
della biologia molecolare

***Implementare sistemi di diagnosi prenatale non invasivi  
per l'individuazione di anomalie cromosomiche fetali***

# Analisi preliminare

.... il test di screening

- *Che cos'è?*
  - *A cosa serve?*
  - *Quando si fa?*
  - *Qual è l'attendibilità del test?*
  - *Dove si fa?*
- 
- E' un **test** attraverso cui si può **individuare** dalla popolazione generale un gruppo di **donne gravide ad alto rischio** di avere un feto affetto da una certa patologia
  - Non sostituisce, ma **è propedeutico** alla diagnosi prenatale invasiva



# Analisi preliminare

.... il test di screening

## ■ Patologia

- cause conosciute
- prevalenza nota e sufficientemente alta
- grave

## ■ Test

- semplice, fattibile su larga scala
- non pericoloso
- scarsa sovrapposizione delle distribuzioni delle popolazioni affette e non affette

# Analisi preliminare

.... il test di screening

## ■ RACCOLTA DEI DATI CLINICI ED ANAMNESTICI DELLA GESTANTE

### ➤ CLINICI:

- Età, Peso, Gruppo etnico, Presenza di diabete, Epoca gestazionale, Gravidanza singola o gemellare

### ➤ ANAMNESTICI:

- Precedenti figli affetti, Uso di contraccettivi orali, Fumo, Assunzione di farmaci

## ■ DOSAGGIO DI MARCATORI

## ■ CALCOLO DEL RISCHIO SPECIFICO

# Analisi preliminare

.... il test di screening

## *Quando si fa?*

- Si può fare nel **primo trimestre** (test combinato) o nel **secondo trimestre** (tritest, test integrato AFP HCG  $\mu$ E3) ma ... bassa sensibilità e maggior % di falsi positivi soprattutto nelle donne over 35 anni
- Quanto **più precocemente** viene effettuato
  - quanto più la donna viene tranquillizzata o,
  - nel caso di gravidanza sospetta, ha più tempo per approfondire e quindi prendere una decisione (L. 194/78)

# Test Combinato

## Quali test

### Indicatore

### Sindrome di Down

**PAPP-A**



**free  $\beta$ -hCG**



**Traslucenza Nucale (NT)**

**\* Misura delle ossa nasali**

**\* *Test aggiuntivo***

*- dalla 11<sup>a</sup> + 0  
- alla 13<sup>a</sup> + 6  
settimana  
di gravidanza*

# Test Combinato

## Quali test

### Indicatore

**PAPP-A**

**free  $\beta$ -hCG**

Translucenza Nucale (NT)

\* Misura delle oosa nasali

\* Test aggiuntivo

### Sindrome di Down



- dalla 11<sup>a</sup> + 0  
- alla 13<sup>a</sup> + 6  
settimana  
di gravidanza

free- $\beta$ hCG: più elevata nei feti affetti da sind. di Down  $\sim$  2 MoM  
PAPP-A: meno elevata nei feti affetti da sind. di Down  $\sim$  0,5 MoM

# Test Combinato

## PAPP-A

- PAPP-A , Pregnancy Associated Plasma Protein-A, è una glicoproteina di **origine placentare** ad alto peso molecolare (720-850 kD)
- PAPP-A viene principalmente **prodotta nel sincizio trofoblasto** ed è rilasciata nel circolo materno
- Nelle gravidanze sane, la sua concentrazione **aumenta con l'età gestazionale fino alla nascita**. Dopo il parto, la concentrazione diminuisce rapidamente con emivita di 3-4 giorni
- **Livelli bassi di PAPP-A** nel siero hanno un buon valore predittivo nella rilevazione di **anormalità cromosomiche**
- Screening per la Sindrome di Down al primo trimestre di gravidanza con free  $\beta$ hCG (> 14° settimana non discrimina tra gravidanza normale e DOWN)



# Test Combinato

## PAPP-A

Concentrazioni del PAPP-A nel siero materno crescono rapidamente fin dall'inizio della gravidanza stessa

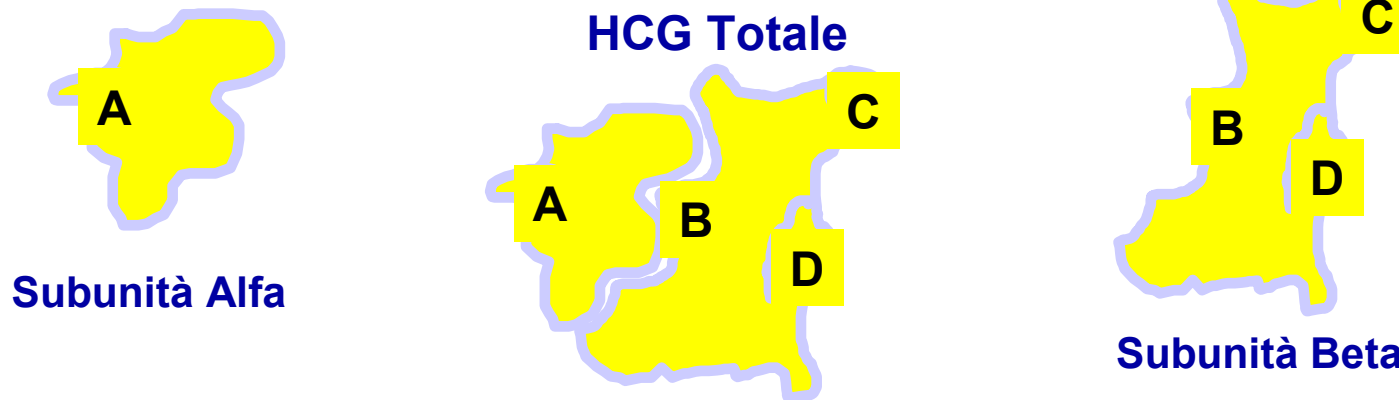
- ✘ **Diminuzione** della concentrazione nel siero materno in caso di **rischio di interruzione spontanea** di gravidanza anche in assenza di aneuploidie a carico del feto
- ✘ Nel **primo trimestre** di gestazione in caso di feto affetto da **sindrome di Down** i **livelli** di PAPP-A tendono ad essere **inferiori** a quelli attesi
- ✘ In epoca successiva (~~2° trimestre~~) **non c'è differenza** di concentrazione serica fra donna portatrice di un feto affetto da aneuploidia e gestante con feto normale.

# Test Combinato

## Free beta hCG

L'hCG è una glicoproteina prodotta dalla placenta

- L'hCG è composta da subunità alfa e beta, che sono sia libere che fisicamente legate le une alle altre. Solo l'ormone intatto è biologicamente attivo
- La subunità alfa è comune agli ormoni ipofisari FSH, LH e TSH. La subunità beta è specifica per ogni ormone glicoproteico ed è responsabile dell'attività biologica della molecola



# Test Combinato

## Free betahCG

- Nella prima fase della gravidanza l'hCG stimola la funzione del corpo luteo per la sintesi e la secrezione degli steroidi placentari, estradiolo e progesterone
- Presente a livelli molto bassi nei sieri di maschi e donne non in gravidanza, l'hCG incrementa rapidamente nelle prime due settimane dopo il concepimento e raggiunge il massimo livello alla 9<sup>o</sup> settimana. Decresce poi gradualmente durante il 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> trimestre di gravidanza
- Dopo il parto, il livello di hCG ritorna a valori non rilevabili con emivita da 24 a 36 ore

# Test Combinato

## Free beta hCG

- Nel **1° trimestre** di gravidanza in caso di feto affetto da sindrome di **Down** i livelli di **free beta-hCG** nel siero materno tendono ad essere più elevati
- Anche nel **2° trimestre** di gravidanza le concentrazioni seriche materne della free beta-hCG **sono mediamente più alte** in caso di feto affetto da sindrome di Down. Quindi può anche essere un marcatore utile in epoca più tardiva

# Test Combinato

## calcolo del rischio

### MULTIPLI DELLA MEDIANA (MoM)

#### ➤ **Calcolo:**

- Si determina dividendo il valore di analita ottenuto per la mediana di riferimento attesa per l'esatta epoca gestazionale

NB. Le mediane devono essere calcolate con il metodo analitico e il tipo di datazione in uso

#### ➤ **Perché si usa?**

- Permette di eliminare le variazioni dovute a unità e metodi diversi per la determinazione dell'analita

*Il calcolo delle mediane di riferimento viene effettuato mediante una opportuna regressione esponenziale pesata dei livelli di NT in rapporto ai livelli di **CRL** (crown rump length – distanza vertice/sacro) la cui misura aumenta con il procedere della gravidanza.*

**NB. CRL** è molto più precisa nello stabilire l'età della gestazione del calcolo effettuata sulle mancate mestruazioni

# Test Combinato

## calcolo del rischio

E' opportuno che ognuno elabori una propria curva di riferimento, sulla quale calcolare il MoM relativo.

### MoM: Multipli della Mediana

$$\frac{\text{Dosaggio Effettuato}}{\text{Dosaggio Atteso}} \rightarrow \frac{\text{Paziente}}{\text{Mediana}}$$

Table 2 Observed and regressed median levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) at 10–14 weeks of gestation

Gestation (week)	Mean gestation (week)	n	Median PAPP-A		Median free $\beta$ -hCG	
			Observed	Regressed <sup>u</sup>	Observed	Regressed <sup>l</sup>
10	10.57	37	1.482	1.528	38.05	38.30
11	11.57	304	2.199	2.239	36.88	35.50
12	12.43	427	3.130	3.106	29.36	31.42
13	13.43	187	4.708	4.551	28.05	27.19

A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free - human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A

K. Spencer et al., *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–237



# Test Combinato

## calcolo del rischio

Table 7 Median multiples of the median (MoM) in published studies of free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) in trisomy 21 cases

	Number of cases	Median MoM	Weeks' gestation (median and range)
<i>Studies with median gestation &lt; 11 weeks</i>			
Ozturk, 1990 <sup>20</sup>	9	1.62	10 (9–12)
Spencer, 1992 <sup>7</sup>	13	1.85	10 (7–13)
Macintosh, 1994 <sup>24</sup>	21	2.10	10 (8–14)
Brambati, 1994 <sup>25</sup>	13	1.13	10 (8–12)
Biagiotti, 1995 <sup>28</sup>	41	2.00	10 (8–12)
Wald, 1996 <sup>10</sup>	77	1.79	10 (8–14)
Total	174	1.82	
<i>Studies with median gestation <math>\geq</math> 11 weeks</i>			
Macri, 1993 <sup>21</sup>	25	2.34	11 (9–13)
Brizot, 1995 <sup>27</sup>	41	2.00	11 (10–13)
Noble, 1995 <sup>29</sup>	61	2.13	11 (10–13)
Krantz, 1996 <sup>30</sup>	22	2.09	11 (10–13)
Scott, 1996 <sup>31</sup>	8	2.00	11 (10–13)
Spencer, 1997 <sup>32</sup>	22	1.72	11 (10–13)
Berry, 1997 <sup>33</sup>	54	1.99	11 (7–13)
Haddow, 1998 <sup>36</sup>	48	2.08	11 (9–13)
Total	281	2.06	
Iles, 1993 <sup>22</sup>	25	1.52	(8–14)
Pescia, 1993 <sup>23</sup>	5	2.03	(8–12)
Kellner, 1994 <sup>26</sup>	5	2.20	(8–14)
Forest, 1997 <sup>34</sup>	18	1.92	(9–13)
Wheeler, 1998 <sup>35</sup>	17	2.06	(9–12)
All studies	525	1.95	

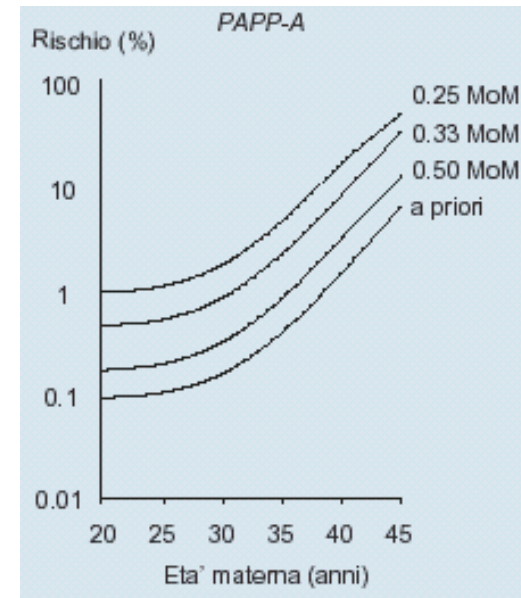
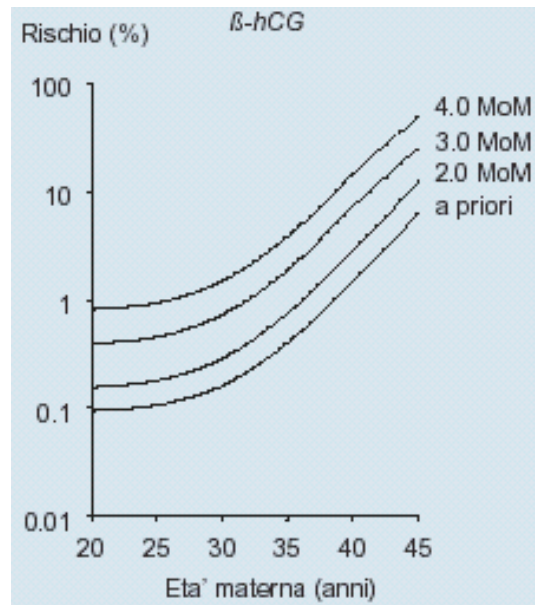
Table 8 Median multiples of the median (MoM) in published studies of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in trisomy 21 cases

	Number of cases	Median MoM	Weeks' gestation (median and range)
<i>Studies with median gestation &lt; 11 weeks</i>			
Brambati, 1993 <sup>38</sup>	14	0.27	8 (6–11)
Hurley, 1993 <sup>39</sup>	7	0.33	10 (8–12)
Macintosh, 1994 <sup>24</sup>	14	0.34	10 (8–14)
Brambati, 1994 <sup>25</sup>	13	0.31	10 (8–12)
Bersinger, 1994 <sup>40</sup>	20	0.47	11 (10–11)
Wald, 1996 <sup>10</sup>	77	0.43	10 (8–14)
Total	145	0.396	
<i>Studies with median gestation <math>\geq</math> 11 weeks</i>			
Muller, 1993 <sup>41</sup>	17	0.42	14 (10–14)
Spencer, 1994 <sup>37</sup>	21	0.62	12 (7–14)
Brizot, 1994 <sup>42</sup>	45	0.50	11 (10–13)
Bersinger, 1994 <sup>40</sup>	9	0.85	13 (12–13)
Casals, 1996 <sup>43</sup>	19	0.42	12 (10–13)
Krantz, 1996 <sup>30</sup>	22	0.41	11 (10–13)
Berry, 1997 <sup>33</sup>	52	0.50	11 (7–13)
Haddow, 1998 <sup>36</sup>	48	0.41	11 (9–13)
Total	233	0.485	
Wald, 1992 <sup>44</sup>	19	0.23	(9–12)
Iles, 1993 <sup>22</sup>	25	0.38	(8–14)
Forrest, 1997 <sup>34</sup>	18	0.46	(9–13)
Wheeler, 1998 <sup>35</sup>	17	0.43	(9–12)
All studies	457	0.437	

# Test Combinato

## calcolo del rischio

**Il calcolo delle MoM  
deve essere eseguito  
dal Clinico**



**One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies;** R. Bindra et al.; *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 219–225

# Test Combinato

## calcolo del rischio

**Il calcolo delle MoM deve essere eseguito dal Clinico**

Weight: 75  
Smoking: yes

AFP	20,00	25,88	0,77	0,81
HCG	54,00	27,67	1,95	2,65
uE3	6,15	8,22	0,75	0,79

Weight: 75  
Smoking: no

AFP	20,00	25,88	0,77	0,83
HCG	54,00	27,67	1,95	2,08
uE3	6,15	8,22	0,75	0,77

Record Service Special Information Help

List Patient

Last name: Training  
First name: Breda  
Patient ID:   
Sample ID: 240406  
Physician:   
Date of birth: 24/04/69 Age: 37.0  
Weight:   
Smoking: onbekend  
diabetes: onbekend  
ethnic origin: Caucasisch  
IVF pregnancy: onbekend

Sonographer:   
Number of fetuses: 1  
CRL:   
Date:   
Gestation age (date of scan):   
Date of sampling:   
Gestation age on the date of sampling:   
determination method:   
Nuchal translucency:   
MoM:   
Risk calculation at term:   
Age risk: 1:273  
Biochemistry risk:   
Biochem. risk + NT:   
NTD risk:   
Risk for Tr.18:   
0/860

Markers Value Median MoM Corrected MoM

Free B. hCG				
PAPP-A				
AFP				
HCG				
uE3				

Re-calculate  
Help  
Close

# Test Combinato

## calcolo del rischio

### Il calcolo delle MOM

Fattore	Comportamento				Correzione		
	AFP	hCG	uE3	Inh-A	AFP	hCG	uE3
Fumo	↑	↓↓	↓	↑	-3%	+27%	+3%
Elevato peso	↓	↓	↓	↓	+36% a 100Kg	+36% a 100Kg	+9% a 100 Kg
Basso peso	↑	↑	↑	↑	-27% a 40 Kg	-25% a 40 Kg	-6% a 40 Kg
Diabete mellito*	↓	=	↓	=	+22%	=	=
IVF**	↓	↑	↓	↑	+5%	-22%	+11%
Razza nera	↑	↑	=	↓	-15%	-18%	=
Razza asiatica	↓	↑	↑		+6%	-6%	-7%
Gravidanza gemellare	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	-47%	-54%	-60%

# Test Combinato

calcolo del rischio

**età materna**

**+ parametri biochimici**

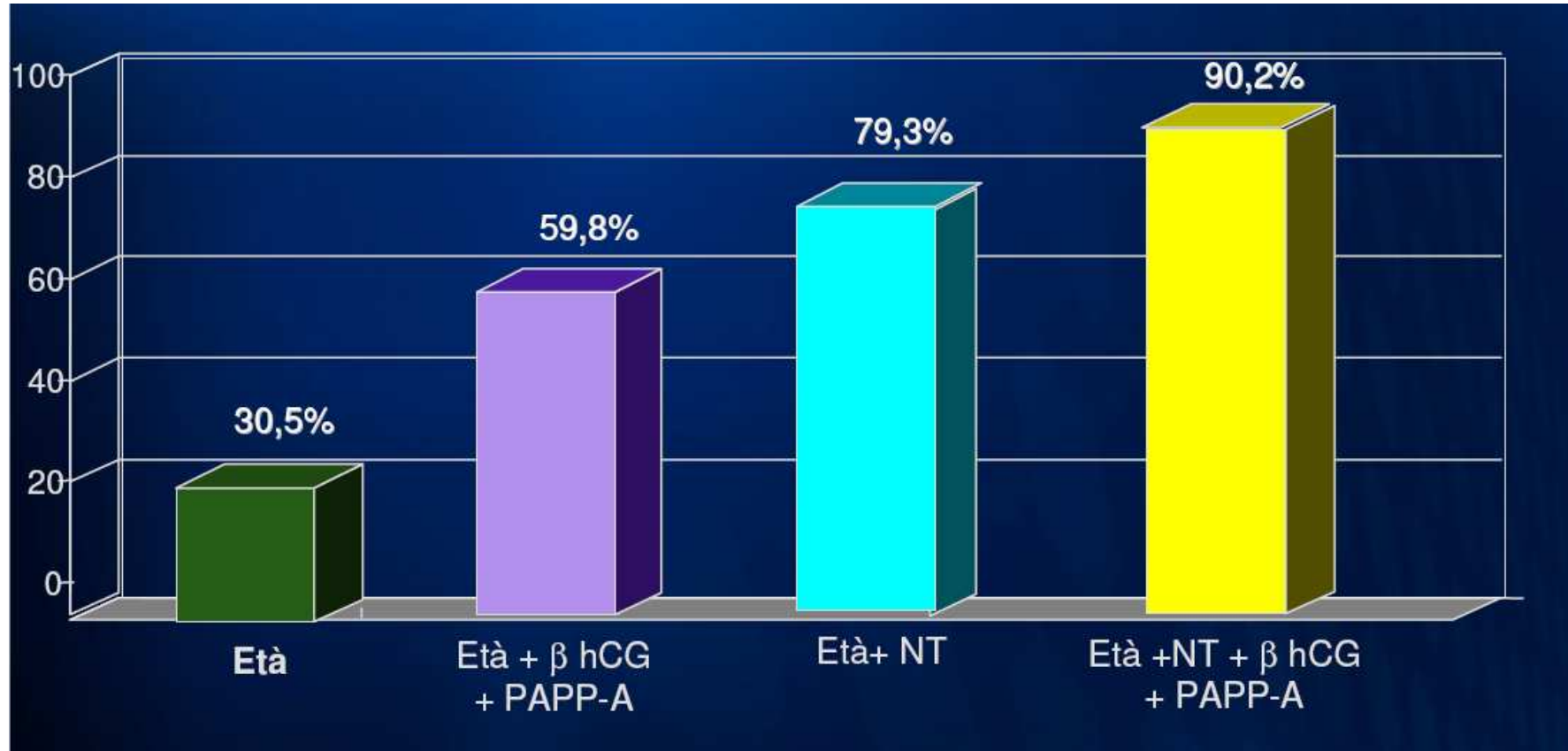
**→ Tasso di rilevamento ~ 60 %**

tasso di falsi (FP) pari al 5%

La **detection rate** (sensibilità o meglio la probabilità di rilevare le vere gravidanze affette sul totale delle gravidanze) è **aumentata** grazie all'associazione dei marcatori biochimici precoci con il marcatore ecografico della **traslucenza nucale**

# Test Combinato

## calcolo del rischio



**One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies; R. BINDRA et al.; *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219–225**



# Test Combinato

calcolo del rischio

**età materna**

**+ parametri biochimici**

**+ NT**

**→ Tasso di rilevamento 90 %**

tasso di falsi (FP) pari del 3 - 5%

**One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies;** R. Bindra et al.; *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 219–225

Con la misura **dell'osso nasale** (dalla 11<sup>^</sup> alla 14<sup>^</sup> settimana viene a mancare nel 70% dei feti affetti da trisomia ) si arriva al **92%**

**Absence of nasal bone in fetuses with Trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study,)** Cicero et al.: *Lancet* 2001, vol 358; 1665-67

# Test Combinato


## specificità

**Un dosaggio alterato di PAPP-A (>) e/o di B-HCG (<) può essere associato ad altre condizioni di rischio e/o patologia fetale:**

- **Ritardo di crescita intrauterino**
- **Iperensione Gestazionale / Pre-eclampsia**
- **Morte intrauterina fetale non spiegabile**
- **Parto Pretermine**
- **Feti LGA**
- **Diabete Gestazionale???**
- **PAPP-A ridotta associata con FIVET**

# Test Combinato

## SQ = Garanzia della qualità

	<p>MANUALE QUALITA' IO 25 SCREENING PRENATALE FREE-BETA HCG e PAPP-A FASE PREANALITICA</p>	<p>Rev. 00 Data 20.03.09 Pag. 1 di 4</p>		
<p>Indice</p> <p>1. SCOPO ..... 2</p> <p>2. AMBITO DI RIFERIMENTO ..... 2</p> <p>3. RESPONSABILITA' ..... 2</p> <p>4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI ..... 2</p> <p>5. ISTRUZIONE ..... 2</p> <p>5.1 Generalità ..... 2</p> <p>5.2 Fase preanalitica ..... 2</p> <p>5.2.1 Operazioni preliminari ..... 2</p> <p>5.2.2 Accettazione ..... 3</p> <p>5.2.3 Prelievo ..... 3</p> <p>5.2.4 Tipo di provetta ..... 3</p> <p>5.2.5 Tipo di campione ..... 3</p> <p>5.3 Trasporto campioni ..... 3</p> <p>5.4 Consegna campioni ..... 3</p> <p>5.5 Refertazione ..... 4</p> <p>6. RIFERIMENTI ..... 4</p> <p>7. DOCUMENTAZIONE ..... 4</p> <p>8. ELENCO MODIFICHE ..... 4</p> <p>9. ALLEGATI ..... 4</p>				
	EMESSO da	Firma	APPROVATO da	Firma
	T&LB		RAQ	
	T&LB			
Data	20.03.09		20.03.09	

### 5.2.1 Operazioni preliminari

1. Il dosaggio dei metaboliti free-beta HCG e PAPP-A deve avvenire all'interno dell'intervallo compreso tra le seguenti settimane di gravidanza: 10+0giorni - 13+6 giorni (infatti la sensibilità dello screening risulta essere massima in questo periodo).
2. I prelievi effettuati prima dell'epoca indicata verranno ugualmente dosati ma non potranno essere utilizzati nel calcolo e nella valutazione del rischio.
3. Al fine di rilevare questa informazione, al momento del prelievo la paziente è tenuta alla compilazione del Modulo 08 C "Screening neonatale" (allegato alla presente IO).
4. Il modulo 08 C, debitamente compilato deve accompagnare il campione
5. Ogni campione deve essere accompagnato anche dalla fotocopia della richiesta medica (o dall'originale)

# Test Combinato

SQ = Garanzia della qualità

<b>1. SCOPO</b> .....	<b>2</b>
<b>2. AMBITO DI RIFERIMENTO</b> .....	<b>2</b>
<b>3. RESPONSABILITA'</b> .....	<b>2</b>
<b>4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI</b> .....	<b>2</b>
<b>5. ISTRUZIONE</b> .....	<b>2</b>
5.1 Generalità .....	2
5.2. Fase preanalitica.....	2
5.2.1 Operazioni preliminari .....	2
5.2.2 Accettazione.....	3
5.2.3 Prelievo .....	3
5.2.4 Tipo di provetta.....	3
5.2.5 Tipo di campione .....	3
5.3 Trasporto campioni .....	3
5.4 Consegna campioni .....	3
5.5 Refertazione.....	4
<b>6. RIFERIMENTI</b> .....	<b>4</b>
<b>7. DOCUMENTAZIONE</b> .....	<b>4</b>
<b>8. ELENCO MODIFICHE</b> .....	<b>4</b>
<b>9. ALLEGATI</b> .....	<b>4</b>

# Test Combinato

SQ = Garanzia della qualità

## 5.2.3 Prelievo

..... evitare in maniera assoluta l'emolisi del campione

## 5.2.5 Tipo di campione

Il campione biologico idoneo ...è sangue intero (senza anticoagulanti)...il siero non deve presentare emolisi, ittero, torbidità (iperlipemia o presenza di fibrina), .. condizioni che possono falsare i risultati ... se il campione di siero presenta le condizioni di cui al punto precedente, occorre ripetere il prelievo

## 5.3 Trasporto campioni

I campioni devono essere trasportati e pervenire in laboratorio con le seguenti modalità:

1. Se la consegna avviene entro 6 ore dal prelievo: conservazione e trasporto a temperatura ambiente
2. Se la consegna avviene entro 24 ore dal prelievo:
  - centrifugazione per 10' a circa 3000 rpm entro 6 ore dal prelievo
  - conservazione a 2 - 8° C
  - trasporto a 2 – 8° C
3. Nell'impossibilità di rispettare i punti 1 e 2, per le necessarie informazioni contattare telefonicamente gli Operatori del Settore Screening prenatale ai numeri 0577 585710 o 585226.

# Test Combinato

## OSCAR

**O**ne

Screening al 1° Trimestre

**S**top

- laboratorio

- NT (ecografia)

**C**linics for

→ anamnesi

→ calcolo rischio → normale

**A**ssessment of

→ alto → diagnostica invasiva

**R**isk





# The Fetal Medicine Foundation

## Downs Screening at 11-13<sup>+6</sup> Weeks

5th World Congress in Fetal Medicine - Barcelona 25-29 June 2006

- Introduction
- 11-13<sup>+6</sup> weeks scan book (multiple languages)
- Nuchal translucency
- Fetal nasal bone
- Fetal tricuspid regurgitation
- Patient information
- Certification in the 11-13<sup>+6</sup> weeks scan
- Sybase license fee (software) online payment
- Accredited sonographers
- Registered NT centres
- Registered laboratories
- Registered software
- FMF home page

Fetal nuchal translucency  
Number of live fetuses

### Analysis of samples and internal quality control

1. Laboratories must use analytical systems and assays for free  $\beta$ -hCG and PAPP-A that are supported by the manufacturer for the purpose of first trimester screening for Downs syndrome and have proven clinical performance for this use. Please see below for Assay Systems Specification. At present the FMF algorithm only supports the Kryptor analytical platform (www.kryptor.net) from Brahms Aktiengesellschaft, Berlin (www.brahms.de) and the PerkinElmer Manual Delfia, Auto Delfia and Delfia Express analytical platforms (www.perkinelmer.com).
2. Laboratories should perform Internal Quality Control (QC) procedures with each batch of samples analysed – or on a daily basis. Three level QC should be performed for free  $\beta$ -hCG and PAPP-A and the between day coefficients of variation (CV) should be as follows:
 

	free $\beta$ -hCG conc	CV	PAPP-A conc	CV
Level 1	85	3.0	0.30	3.5
Level 2	20	3.0	1.50	3.5
Level 3	8	3.5	4.0	3.0
3. Prenatal screening laboratories should monitor the overall median MoM for Free  $\beta$ -hCG and PAPP-A on a monthly basis. This should be within the limits of 1MoM + 10%.
4. Prenatal screening laboratories should monitor the medians for individual completed weeks on a 3 monthly basis to ensure they do not deviate from the expected values by more than 10%.

### Calculation of risk

# Calcolo del rischio

## Sistema Analitico



Kryptor

- 1 Per l'**attendibilità**, **ripetibilità** e **precisione** del dato.

fbHCG      %CV ≤ 3

PAPPA      %CV ≤ 3

- 2 Perché è lo strumento utilizzato alla Fetal Medicine Foundation
- 3 Le mediane di riferimento a livello internazionale sono calcolate con i dosaggi fatti con Kryptor
- 4 E' consigliato dalla stessa fondazione



## METODO: Immunoassay *TRACE*

### (Time Resolved Amplified Cryptate Emission)

Trasferimento di energia non RIA da una molecola donatrice a una molecola recettrice a seguito del completamento di una reazione immunitaria. La tecnologia TRACE consente di effettuare misurazioni in fase omogenea

# Calcolo del rischio

VEQ

<b>Free <math>\beta</math>hCG</b>	N° strumenti	Media del QC U/L	CV %	Media del QC U/L	CV %	Media del QC U/L	CV %
Kryptor	118	67,3	4,1	50,3	4,2	61,9	4,3
Immulite methods	28	74,1	13,3	57	11,2	67,2	12,5
Delfia methods	24	58,9	5,5	44,1	4,4	54	5,5
Delfia express	28	54,4	7,3	41	7,6	50,2	7,8

<b>PAPP-A</b>	N° strumenti	Media del QC U/L	CV %	Media del QC U/L	CV %	Media del QC U/L	CV %
Kryptor	118	0,93	5	1,47	4,7	2,96	4,8
Immulite methods	33	0,68	8,5	1,1	6,9	2,26	6,6
Delfia methods	56	0,57	7,7	0,91	6,3	1,85	7,5

# Calcolo del rischio

# Certificazione

11. We will commit to demonstrating the following between day CVs.

## Free Beta – hCG

## PAPP-A

	CV	CV
Level 1	3.0	3.5
Level 2	3.0	3.5
Level 3	3.5	3.0

12. We will also give consideration to **monitoring the variability of the risk** derived from a fixed maternal age, fixed gestational age and fixed NT using results from the Level 1 control. At a target risk of 1 in 250 a 10% CV of the risk should be achievable
13. We **will take part in the annual Fetal Medicine Foundation audit of laboratories** by sending annual an export file from the Audit module of the software used for risk estimation.
14. We **will make every best efforts to follow up the outcome of all pregnancies screened or at least those identified with a risk of 1 in 300 or greater.**

- I laboratori, una volta certificati, invieranno i dati in FMF ogni sei mesi ma una volta dimostrati dati soddisfacenti, annualmente.
- La continuità della certificazione dipende dalle performance della VEQ e dalla partecipazione all' audit annuale della FMF.




The Fetal Medicine Foundation - Home Page - Microsoft Internet Explorer - [Non in linea]

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

Indietro Avanti Termina Aggiorna Pagina iniziale Cerca Preferiti Cronologia Posta Stampa Modifica

Indirizzo <http://www.fetalmedicine.com/> Vai Collegamenti



# The Fetal Medicine Foundation

8, Devonshire Place, London W1N 1PB, UK  
Tel: +44 020 7487 3242 Fax: +44 020 7935 7163

[Nuchal Translucency](#)

[Diploma in Fetal Medicine](#)

[Competence Courses](#)

[Research & Developments](#)

[Forthcoming Courses](#)

[Books](#)

[FMF Newsletter](#)

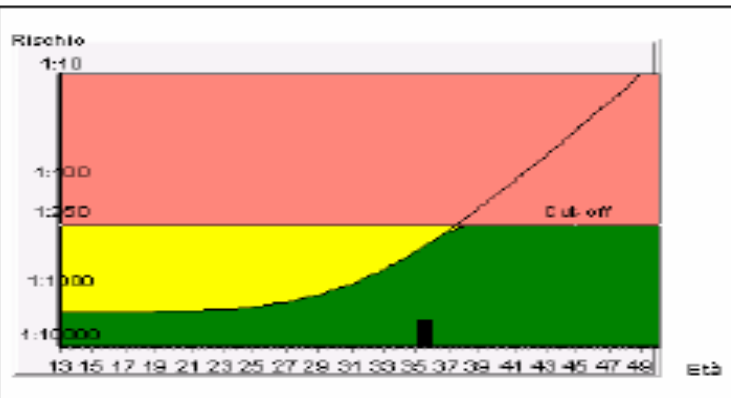



**The Fetal Medicine Foundation is a Registered Charity (1037116) that promotes research and training in fetal medicine.**

The Foundation, with the support of an international group of experts, has introduced a post graduate Diploma in Fetal Medicine and a series of Certificates of Competence in different aspects of obstetric ultrasound and invasive intrauterine procedures.

---

*Next Diploma in Fetal Medicine Course, 2-14 September 2002*

# Il Referto

SCREENING SINDROME DI DOWN per:				
Medico	Data di nascita	17/05/1974	Diabete	No
	Età (a termine)	35,5	Numero di feti	1
	Peso	57 kg	Origine etnica	Caucasica
Campione n. 100-09	Fumo	No	Data del prelievo	04/05/2009
Risultati				
free β hCG	48,4 IU/L	1,08	Mom corretta	
PAPP-A	2,23 IU/L	0,67	Mom corretta	
Dati ecografici				
Data ecografia	04/05/2009	Traslucenza Nucleare	1,3 mm	
CRL (LCC)	65,5 mm		0,78 Mom	
Età gestazionale calcolata mediante CRL	12 + 5	Misurato da	DR.SSA MOLINAROLI A.	
Età gestazionale alla data del prelievo	12 + 5	Qualifiche misurazione NT	SI	
		<b>Indici di Rischio (a termine)</b>		
		<b>Rischio Combinato Trisomia 21</b> 1:4475 Inferiore al cut-off		
		<b>Rischio per età</b> 1:385		
		<b>Rischio Combinato Trisomia 18</b> <1:10000 Inferiore al cut-off		
<p>Il risultato così calcolato dipende dall'accuratezza delle informazioni riportate dal clinico referente            Un indice di rischio non esclude né accerta le patologie di riferimento, quindi può essere utilizzato solo in termini di probabilità statistica</p>				
<b>Data del referto</b>				
 Inferiore al cut-off		 Inferiore al cut-off, ma sopra il rischio per età		
		 Superiore al cut-off		

***Per non venire alla luce e poi ricadere nel buio***



*Nessuno vive perchè lo vuole  
Ma una volta che vive lo deve volere*

***Ernst Bloch - Il principio Speranza***