



Centro Diagnosi Prenatale  
Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione  
Università degli Studi Siena



## Lo screening combinato

Sofia Sollazzi, Giovanni Centini, Lucia Rosignoli,  
Felice Petraglia



# Lo screening combinato

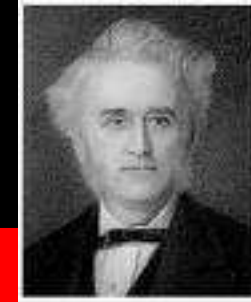
*Nella seconda metà dell'800 il medico inglese John Langdon Down osservò che la cute degli individui affetti da Trisomia 21 era sovrabbondante rispetto alla superficie corporea.*

*Nel corso degli anni '90 si è dimostrato che nei soggetti con sindrome di Down la cute in eccesso può essere visualizzata ecograficamente come un aumento della translucenza nucale nei primi tre mesi di vita intrauterina*





# La Sindrome di Down



Conosciuta fin dall'antichità, come dimostrato dal ritrovamento di un cranio sassone del IX secolo che aveva le stesse caratteristiche di un soggetto affetto da SD e da una serie di ritratti del XIV secolo che raffigurano bambini con i tratti del viso caratteristici di questa malattia.

La storia della SD nasce nel 1866 quando il medico inglese John Langdon Down, pubblicò uno studio nel quale descrisse un gruppo di bambini con caratteristiche comuni ma che si distinguevano da altri bambini con ritardo mentale e che chiamò "mongoloidi" per la somiglianza con gli abitanti della Mongolia

- Cromosoma 21 sovranumerario (95%) per una non disgiunzione del cr.21 durante la meiosi (relazione significativa con l'età materna)
- Traslocazione del cr.21 (*Traslocazione Robertsoniana*), o parte di esso, ad un cromosoma del gruppo D o G (13,14,15,21,22), ovvero riarrangiamento di materiale genetico (4%)
- "Mosaicismo Genetico", in questi casi le caratteristiche della sindrome si manifestano in modo attenuato (1%)

## Prevalenza della SD 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	



## 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

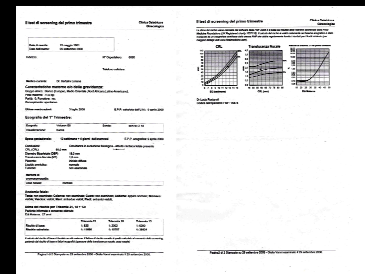
- ritardo mentale (>95%)
- ritardo di crescita (>95%)
- malattia di Alzheimer precoce (60%)
  - difetti cardiaci congeniti (40%)
- difetti uditivi, otiti medie ricorrenti, (40-75%)
- disordini oftalmologici, malformazioni gastrointestinali, ipotiroidismo, leucemia, aumentata suscettibilità alle infezioni.

## Dati epidemiologici

Attualmente in Italia 1 bambino su 800 nasce con questa condizione



# Lo screening combinato

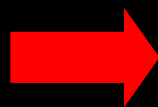


Anni '70

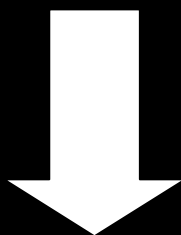


1° metodo di screening era basato solo sull'età materna  
Solo 5% delle gravide >35 anni  
DR del 30% con 5-20% di falsi positivi

Oggi



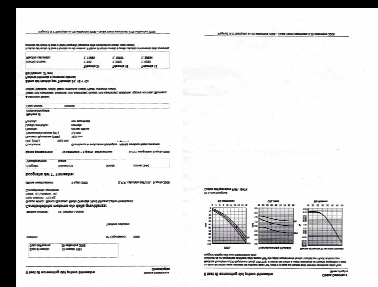
20% delle gravide >35 anni  
DR del 50% con 20% di falsi positivi



Tre delle caratteristiche ritrovate nei soggetti affetti da SD possono essere identificate ecograficamente



# Lo screening combinato



Inizio  
anni '90



Cute sovrabbondante → 75-80% dei feti affetti da SD hanno una NT aumentata (sopra il 95° della curva di normalità)



# 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*





## Traslucenza nucale

- CRL compreso tra 45 ed 84 mm (11 - 13+6 ws)
- Il feto deve occupare almeno 3/4 dello schermo
- Solo testa fetale e porzione superiore del torace
- Sezione medio-sagittale del feto in atteggiamento "neutro" (punta del naso, osso nasale, osso mascellare, diencefalo, NT)
- Distinzione tra cute fetale e membrana amniotica

Voluson



EB D00424-08-05-13-5

RAB4-8-D/OB

MI 1.2

Policlinico Le Scotte

7.5cm / 1.4 / 32Hz

TIs 0.1

13.05.2008 01:43:14 AM

1. Trim.  
Har-alto  
Pwr 100 %  
Gn 0  
C7 / M7  
P3 / E3  
SRI II 5

EB



1 D 0.15cm



35934-07-03-21-12 GA=11w6d

RAB 4-8L/OB

MI 0.5

11.8cm / 35Hz

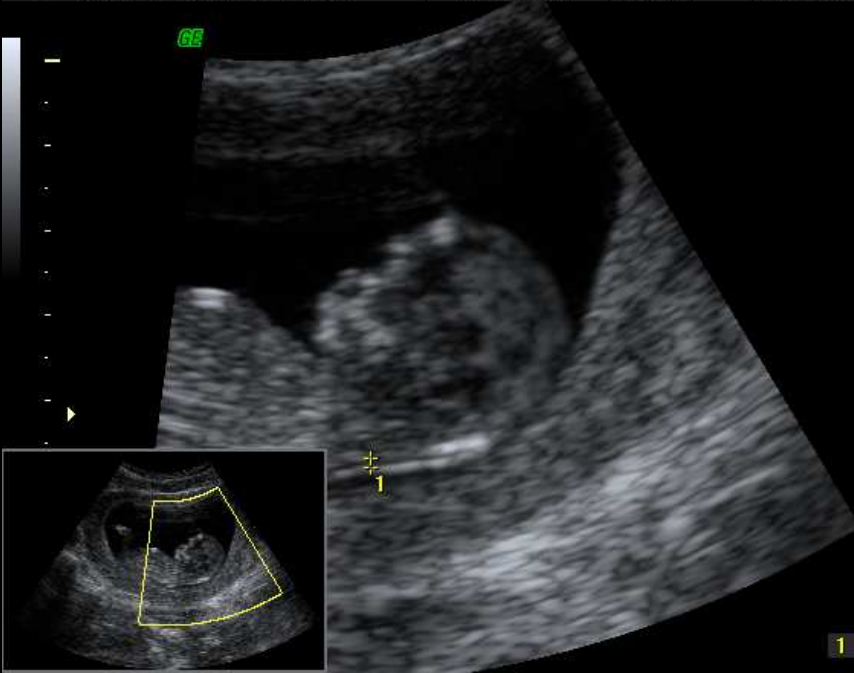
Tis 0.0

21.03.2007

17:04:03

2+3 Trim.  
5.50 - 1.50  
Pwr 84 %  
Gn - 15  
C6 / M7  
P3 / E2

62



±  
1

1 D 0.11cm

RAB 4-8L/OB

MI 1.1

11.8cm / 35Hz

Tis 0.1

21.12.2006

12:27:01

2+3 Trim.  
Har-low  
Pwr 97 %  
Gn - 14  
C7 / M7  
P3 / E2  
SRI 4



1 D 0.16cm



# Translucenza nucale

- Ingrandimento tale che ad un aumento minimo della distanza tra i callipers corrisponda una variazione della misurazione di soli 0,1 mm
- Calibri posti sulle due linee che definiscono la NT in modo che si confondano con essa
- Misurare il massimo spessore
- Effettuare più misurazioni
- Verificare la presenza del cordone ombelicale in vicinanza del collo

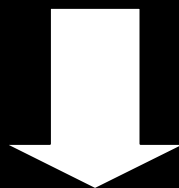
*(Nicolaidis, 2004)*



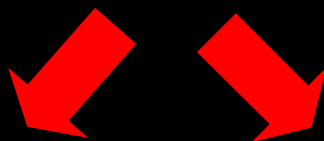
# Translucenza nucale

Nella gravidanza normale la NT aumenta all'aumentare del CRL

Valore medio della NT aumenta con l'aumentare dell'età gestazionale e così anche il 95°, ma in alcuni casi il 99° non cambia o diminuisce con l'aumentare del CRL



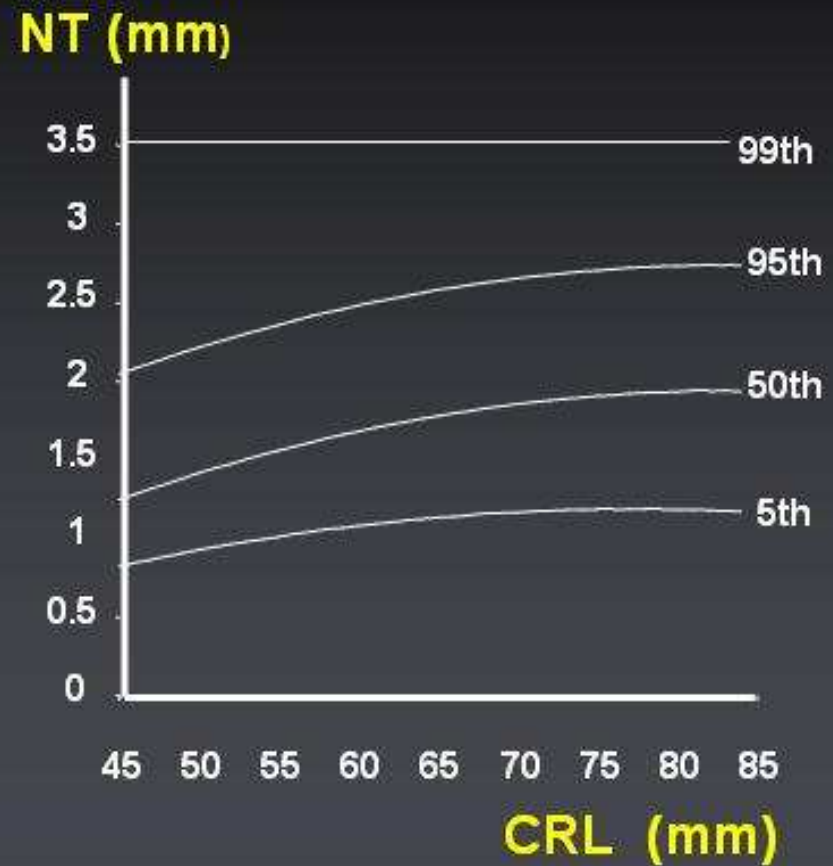
2007: feti con cromosomi normali hanno due tipi di curva di distribuzione della NT



95% dei feti la NT aumenta  
con il CRL

5% dei feti la NT non cambia  
con il CRL

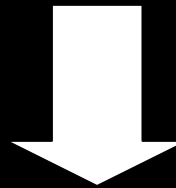
## Dimensioni normali della translucenza nucale (NT)





# Translucenza nucale

Due curve di distribuzione anche per i feti affetti da cromosomopatie



95% di SD la NT non cambia con il CRL

70% dei TRIS 18 la NT non cambia con il CRL

85% dei TRIS 13 la NT non cambia con il CRL

80% dei 45X0 la NT non cambia con il CRL

Solo un piccolo gruppo di feti con cromosomopatie hanno NT "normale", gli altri aumentata





# Translucenza nucale

*Per una data translucenza nucale, la probabilità è calcolata dividendo la percentuale di feti con SD per la percentuale di feti con cariotipo normale per quella data translucenza nucale*

Il rischio combinato viene quindi calcolato moltiplicando il rischio iniziale, basato sull'età materna, sull'età gestazionale e su eventuali precedenti figli cromosomopatici per il grado di probabilità che dipende dal grado di deviazione della NT dal valore mediano atteso per quel determinato CRL





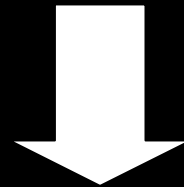
# Translucenza nucale

*Adesione a tecniche standard*

*Apparecchiature ecografiche idonee*

*Training*

*"Motivazione"*



**Importanza della correttezza ecografica**

Da 2.3 mm a 2.7 mm il  
rischio cambia molto

da 1:3000 a 1:100



## NT e malformazioni cardiache

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

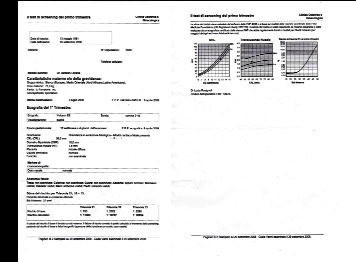
In uno studio retrospettivo effettuato su 29.154 gravidanze singole con feto euploide, sono stati rilevati 50 casi di difetti maggiori del cuore o dei grossi vasi, tra questi, il 40% presentava uno spessore della NT >95°.

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

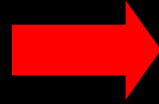
(Makrydimas, 2003)



# Lo screening combinato

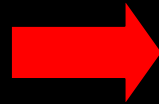


Inizio  
anni '90



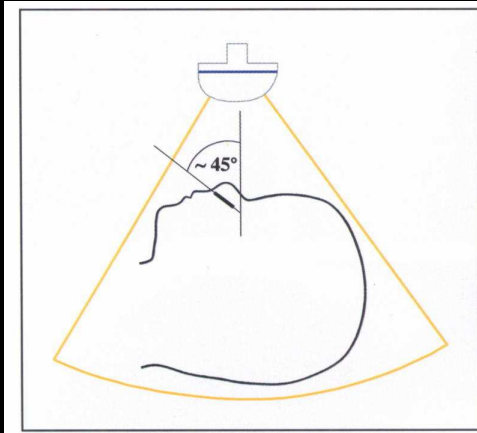
Cute sovrabbondante → 75-80% dei feti affetti da SD hanno una NT aumentata (sopra il 95° della curva di normalità)

2001



Naso piccolo → 60-70% dei feti con SD hanno un ritardo nell'ossificazione dell'osso nasale → non presente o ipoplasico (1-3% degli euploidi)

# Osso Nasale



Angolo di circa  $45^\circ$  tra  
fascio  
d'insonazione e asse  
longitudinale dell'osso nasale

(Sonek, 2003)

"tre linee"

Assente nel 1-3% dei feti non affetti  
nel 68,5% dei feti con trisomia 21  
nel 55% dei feti con trisomia 18  
nel 35% dei feti con trisomia 13  
nel 10% dei feti Turner

(J.D. Sonek e al., 2006)



Voluson



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

RAB4-8-D/OB

MI 1.2

6.5cm / 1.1 / 33Hz

TIs 0.2

23.04.2007 02:33:05 PM



EB



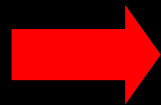
1. Trim.  
Har-high  
Pwr 100 %  
Gn -7  
C7 / M7  
P3 / E3  
SRI II 5

1 D 0.23cm



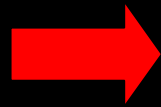
# Lo screening combinato

Inizio  
anni '90



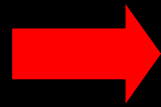
Cute sovrabbondante → 75-80% dei feti affetti da SD hanno una NT aumentata (sopra il 95° della curva di normalità)

2001



Naso piccolo → 60-70% dei feti con SD hanno un ritardo nell'ossificazione dell'osso nasale → non presente o ipoplasico (1-3% degli euploidi)

2006



Faccia piatta → 45% dei feti con SD l'angolo maxillo-facciale è > del 95° della normalità



Voluson EB 8  
D00424-08-07-21-2 8.5cm \ 1.1 \ 107Hz 1.0 1  
MI 0.9 Polinico Le Scotte RAB4-8-D\08 \* cencioni

1. Trim.  
Har-mid  
Pwr 100 %  
Gn -7  
C7 \ M7  
E3  
SRI II s \ CRI 2

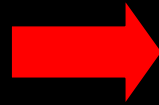


↓ An. 78.48°



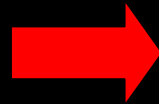
# Lo screening combinato

Inizio  
anni '90



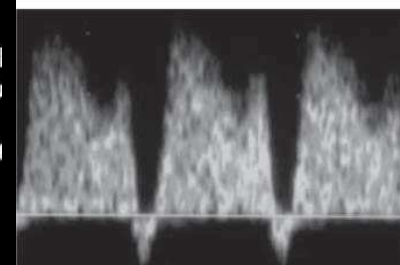
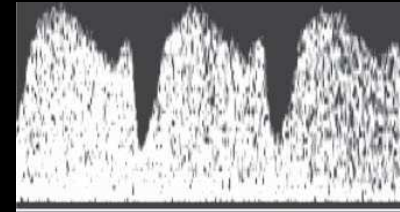
Studio doppler del dotto venoso: onda "a"  
invertita o assente (65%) dei feti con SD  
(3,5% degli euploidi)

2005



Studio del cuore: 80% dei feti con SD  
presentano rigurgito del flusso sanguigno a  
livello della valvola tricuspide





Pv  
Fr  
QU  
WMF  
PRF

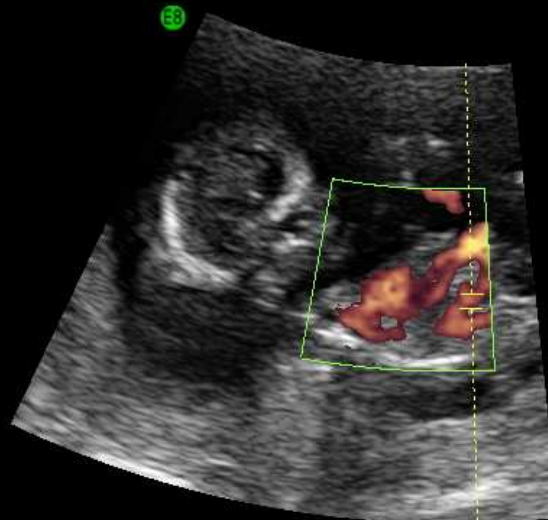


PSV -25.36  
EDV 0.00 c  
MnV -15.55  
RI 1.00  
PI 1.63  
SD 0.00



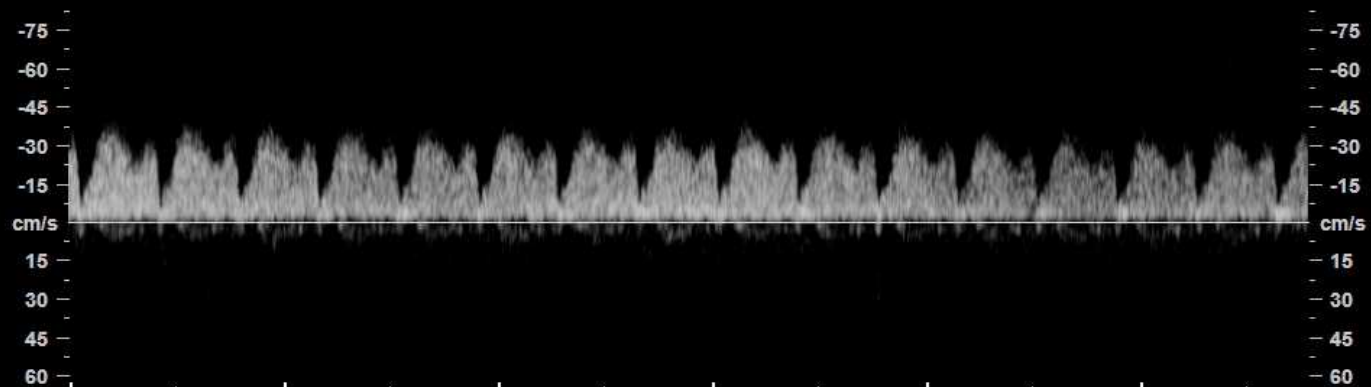
Voluson **Fanciulli, Claudia 23.11.1973** **4C-D/OB** **MI 0.4** **Policlinico Le Scotte**  
E8 **D00424-08-12-01-2 GA=12w5d** **8.9cm / 1.2 / 26Hz** **TIs 0.6** **01.12.2008 12:13:22 PM**

Pwr 100  $\Omega$   
Gn -5  
WMF 90 Hz  
SV Angle 0  
Size 2.0mm  
Frq mid  
PRF 5.5kHz



1. Trim.  
9.00 - 4.00  
Pwr 80 %  
Gn -1  
C6 / M4\*  
P3 / E3  
SRI II 3

Pwr 100  $\Omega$   
Gn 2.0  
Frq mid  
Qual norm  
WMF low2  
PRF 0.9kHz





Voluson cerza, anna \* RAB4-8-D/OB MI 0.4 Policlinico Le Scotte  
EB D00424-07-09-14-7 GA=17s3g 8.3cm / 1.7 / 61Hz TIs 0.4 14.09.2007 01:29:02 PM

Pwr 100 %  
Gn -3  
WMF 90 Hz  
SV Angle 0  
Size 2.0mm  
Frq low  
PRF 5.5kHz

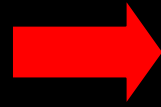
1. Trim.  
9.80 - 4.00  
Pwr 89 %  
Gn 0  
C6 / M7  
P3 / E3  
SRI II 1



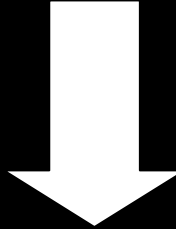


## Lo screening combinato

Inizio  
anni '90



Studio degli ormoni materni di origine placentare: freebeta-HCG ↑ (circa 2 volte) e PAPP-A ↓ (circa la metà)



1994: marcatori ecografici e ormonali sono indipendenti e pertanto si potevano unire con aumento della DR



## Marcatori biochimici



Andamento fisiologico: freebHCG diminuisce e PAPP-A aumenta con l'avanzare dell'età gestazionale

Nelle gravidanze con feti affetti da SD la freebetaHCG tende ad essere più elevata e la PAPP-A più bassa

Il valore dipende dall'età gestazionale, dal peso, dal gruppo etnico ma anche dal tipo di concepimento e dal fumo di sigaretta

Razza nera: freebHCG e PAPP-A più alte

Fumatrici: entrambe più basse

IVF: freebHCG più alta e PAPP-A più bassa



## Test Combinato



Sola età materna DR 50% (>35 aa)



Età materna + Marcatori biochimici + Marcatori ecografici (tutti)  
DR 96% con 5% falsi positivi

Età materna + Marcatori biochimici + NT DR 90% con 5% di falsi  
positivi

**Età materna + Marcatori biochimici + NT + Osso  
nasale DR 95% con 5% di falsi positivi**



# Test Combinato

Le variazioni ormonali non sono uniformi nella 11-13+6 ws

freebHCG è più attendibile come metodo di screening alla fine della 13° wk

La PAPP-A nell' 11° wk

Visto che la curva della freebHCG non si modifica molto mentre il cambiamento della curva della PAPP-A è più pronunciato rispetto alle curve di normalità, è più attendibile la PAPP-A alla 11° wk che la fbHCG alla 13° wk

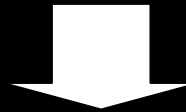


**Marcatori biochimici più attendibili alla 10°-11° wk**



# Test Combinato

NT ha la stessa attendibilità nel periodo 11-13+6 ws , ma dato che l'ecografia è più efficace più tardivamente per l'identificazione di eventuali malformazioni



**Ecografia a 12-13 ws**

Biochimica a 10-11 ws e Ecografia a 12 ws

DR 94%

Se entrambe a 12 DR 85%



**Il test di screening del primo trimestre**

Clinica Ostetrica e  
Ginecologica

Data di nascita: 13 maggio 1981  
Data dell'esame: 29 settembre 2008

Indirizzo: N° Ospedaliero: 6680

Telefono cellulare:

Medico curante: Dr. Bartolini Loriani

**Caratteristiche materne e/o della gravidanza:**

Gruppo etnico: Bianco (Europeo, Medio Orientale, Nord Africano, Latino-Americano).

Peso materno: 71,0 kg;

Parità: 0; Fumatore: no;

Concepimento: spontaneo

Ultime mestruazioni: 3 luglio 2008

E.P.P. calcolata dall'U.M.: 9 aprile 2009

**Ecografia del 1° Trimestre:**

Ecografo: Voluson E8 Sonda: convex 3-4d  
Visualizzazione: buona

Epoca gestazionale: 12 settimane + 4

Conclusioni: Gravidanza  
CRL (CRL) 59,0 mm  
Diametro Biparietale (DBP) 18,0 mm  
Traslucenza Nucale (NT) 1,8 mm  
Placenta: iniziale dith  
Liquido amniotico: normale  
Funicolo: non esamin

Markers di cromosomopatia:  
Osso nasale: normale

Anatomia fetale:  
Testa: non esaminate; Colonna: non esaminate  
visibile; Vescica: visibile; Mani: ambedue visibili

Stima del rischio per Trisomia 21, 18 + 1  
Paziente informata e consenso ottenuto  
Età Materna: 27 anni

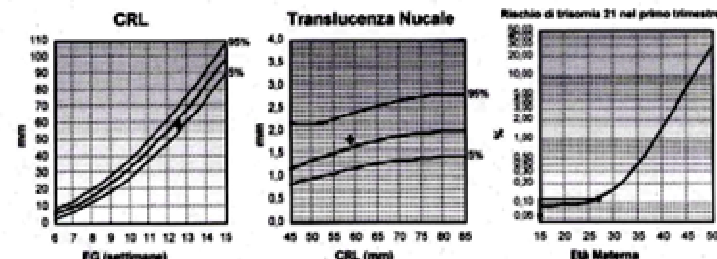
	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
Rischio di base:	1: 835	1: 2002	1: 6290
Rischio calcolato:	1: 11695	1: 10707	1: 38834

Il calcolo del rischio di base è fondato su età materna. Il fattore di rischio corretto è quello calcolato al momento dello screening, partendo dal rischio di base e fattori ecografici (spessore della translucenza nucale, osso nasale)

**Il test di screening del primo trimestre**

Clinica Ostetrica e  
Ginecologica

La stima del rischio viene calcolata dal software della FMF-2008 e si basa sui risultati delle ricerche coordinate della Fetal Medicine Foundations (UK Registered charity 1037116). Il calcolo del rischio è valido solamente se l'esame ecografico è stato realizzato da un ecografista certificato dalle stesse FMF che abbia regolarmente fornito i risultati per l'Audit richiesto (per maggiori dettagli vedi www.fetalmedicine.com).



Dr Lucia Rosignoli  
Codice dell'operatore FMF: 18474

**Stima del rischio per Trisomia 21, 18 + 13:**

Paziente informata e consenso ottenuto

Età Materna: 27 anni

	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
Rischio di base:	1: 835	1: 2002	1: 6290
Rischio calcolato:	1: 11695	1: 10707	1: 38834

Il calcolo del rischio di base è fondato su età materna. Il fattore di rischio corretto è quello calcolato al momento dello screening, partendo dal rischio di base e fattori ecografici (spessore della translucenza nucale, osso nasale)



# Test Combinato

Lo screening del 1° trimestre con il nuovo algoritmo della FMF si basa su 2 step

1

Calcolo del rischio basato su età materna, NT e marcatori biochimici



2

Alto rischio

>1/50

Rischio  
intermedio

1/51-1/1000

Basso rischio

<1/1000

Ulteriori marcatori ecografici

Osso nasale *o*

Dotto venoso *o*

Tricuspide *o*

Angolo maxillo-facciale

Diagnosi  
invasiva

FP 2%

1	90%
2	94%
3	95%
4	96%

Ecografia  
del 2° trim



## Cosa influenza la donna nella decisione di sottoporsi ad un test di screening o ad una procedura invasiva?

- età o rischio di base
- il rischio di perdita fetale (*il rischio di abortività in seguito ad amniocentesi o successivo a prelievo di villi coriali è circa l'1%, se le procedure sono effettuate da operatori esperti*)
- sensibilità del test
- Risultato del test di screening o rischio individuale (tempi per una eventuale interruzione di gravidanza qualora il feto risulti portatore di cromosomopatia)



## Cosa posso fare se il test è positivo?

Se il test risulta positivo non significa che il feto è cromosomopatico, il test esprime esclusivamente un rischio statistico, viceversa se un test è negativo ci indica il basso rischio statistico che il feto sia affetto da cromosomopatia

Il test è positivo quando il rischio di avere un bambino con sindrome di Down è superiore a 1:250, motivo per cui può essere giustificato il rischio di perdita fetale in seguito a procedura invasiva, che verrà scelta in base al periodo in cui è stato effettuato il Test. La gestante può essere sottoposta gratuitamente al prelievo di villi coriali, oppure ad amniocentesi.



Se la translucenza nucale è aumentata ed il cariotipo è normale posso stare tranquilla?

Un aumento di NT non indica anomalia fetale, ma è solo un fattore di rischio.

Saranno effettuati altri controlli ecografici per verificare lo stato di benessere del feto, il riassorbimento dell'edema nucale, lo studio morfologico e qualora la translucenza nucale risulti superiore al 99° è consigliato lo studio dell'aria cardiaca.

## 2007-2008

Donne scrinate con il software FMF

572 gestanti di cui 103 => 35 anni

4,5% (26 pos.) di cui 15 con translucenza >2,5mm

(2 gravidanze gemellari bicoriali biamniotiche, 35 e 39 aa)

media età 34,4aa range 24-43aa

*nei positivi:*

**11 donne con età >35aa** 92 donne non hanno effettuato esame invasivo

<u>età</u>	<u>CRL</u>	<u>NT</u>	<u>rischio stimato</u>	<u>cariotipo</u>
41	69	3.5	1:3	trisomia 21
29	56	2.4	1:234	triploidia
36	51	1.2	1:1110	trisomia 18, cisti del funicolo deficit di accrescimento precoce
40	65	3.2	1:7	feto idropico, edema diffuso e deficit marcato di accrescimento delle ossa lunghe

**Ad oggi nessun caso falso negativo**



## Conclusioni

Per ogni gestante esiste una soluzione personale  
che ogni Centro dovrebbe gestire anche con  
il supporto di altre strutture

E' fondamentale il counseling prima  
ed il management dopo

E' di estrema importanza l'esperienza  
degli operatori





Centro Diagnosi Prenatale  
Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione  
Università degli Studi Siena



## Lo screening combinato

Sofia Sollazzi, Giovanni Centini, Lucia Rosignoli