

## Linea guida per lo screening prenatale della trisomia 21 (sindrome di Down)

Daniela Dall'Amico, Elsa Viora a nome di SIBioC, European Ligand Assay Society (ELAS), Associazione Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI) e Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG)

Azienda Ospedaliera Materno-Infantile, Ospedale Infantile Regina Margherita Sant'Anna, Torino

### ABSTRACT

**Guidelines for prenatal screening of Down syndrome.** Pregnancy screening for Down syndrome started in mid 1960s, using maternal age as screening test. Developments in maternal serum biomarkers and ultrasound techniques have made it possible to offer all pregnant women non-invasive screening tests to assess the risk of Down syndrome for the fetus and to determine whether invasive diagnostic tests are necessary. This document reviews the options available for non-invasive screening and makes recommendations for patients and health care workers. Currently available non-invasive screening approaches include maternal age combined with first trimester screening (nuchal translucency, maternal serum biochemical markers), second trimester serum screening, or two-step integrated screening, which includes first and second trimester serum screening with or without nuchal translucency.

### INTRODUZIONE

La sindrome di Down (SD), nota fin dal XVI secolo, ebbe il suo inquadramento nosologico solo nel 1866 ad opera del medico inglese John Langdon Down da cui prende il nome. Nel 1959 J. Lejeune dimostrò che la SD dipende dalla presenza di tre cromosomi di tipo 21 in luogo della normale coppia e da allora viene anche definita "trisomia 21". Si tratta di un difetto cromosomico congenito non ereditario, a comparsa casuale: attualmente è la più nota e diffusa tra le anomalie del numero dei cromosomi (aneuploidie) e la sopravvivenza piuttosto lunga delle persone che ne sono portatrici ha determinato nella società la consapevolezza della sua presenza. La trisomia 21 può essere associata a cardiopatie congenite e patologie neurosensoriali a carico di vista e udito nel 50% dei casi; nel 15% dei casi si manifestano ipotiroidismo, patologie del sistema emopoietico e/o di quello immunocompetente. La Figura 1 mostra come il rischio di avere un figlio affetto dalla SD sia direttamente proporzionale all'età materna: il rischio di avere un figlio con SD per le donne di età più giovane è decisamente minore rispetto a quello delle donne più anziane; i neonati con trisomia 21, tuttavia, sono prevalentemente partoriti dalle madri relativamente giovani, che si riproducono di più rispetto alle donne di età maggiore. Nella popolazione generale, priva di rischi specifici, le donne non ancora ventenni hanno una probabilità di avere un neonato con SD ogni 3330 gravidanze, quelle tra i 20 ed i 24 anni una ogni 1660,

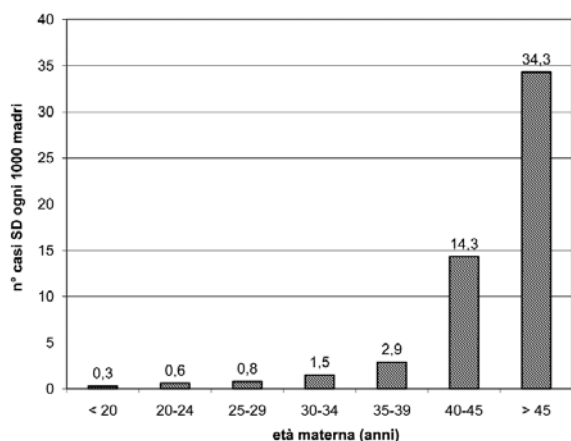
quelle tra i 25 ed i 29 anni una ogni 1250, quelle tra i 30 ed i 34 anni una ogni 665, quelle tra i 35 ed i 39 anni una ogni 345, quelle tra i 40 ed i 45 anni una ogni 70 e quelle oltre i 45 anni una ogni 30 gravidanze. La prevalenza attesa di nuovi casi della malattia in una popolazione dipende dall'età media delle donne di quella popolazione: è tuttora bassa nel terzo mondo, ma è progressivamente aumentata in tutti i paesi industrializzati del mondo occidentale. Per quanto riguarda l'Italia, i dati ricavati dai Certificati di Assistenza al Parto e pubblicati dal Ministero della Salute in merito alle puerpere del 2007 rendono noto che l'età media al parto è di circa 31 anni; di conseguenza, la prevalenza attesa sarebbe di poco superiore a un caso di SD ogni 500 parti, in assenza di interventi di prevenzione secondaria.

La SD non può essere oggetto di prevenzione primaria in quanto non è possibile evitare il concepimento di embrioni con aneuploidie, né intervenire sul loro sviluppo nelle fasi più precoci della gravidanza, né favorire l'eliminazione spontanea dei prodotti del concepimento che sono affetti da grossolane anomalie cromosomiche. Il fenomeno accade in molti casi: è noto che, se si esegue un esame citogenetico sul materiale ottenuto da aborti spontanei, in una notevole percentuale di casi si trova un'anomalia cromosomica e quindi i neonati aneuploidi non rappresentano che la punta di un iceberg, in quanto la grande maggioranza dei prodotti del concepimento con cariotipo patologico va incontro ad abortività spontanea. La Tabella 1 quantifica

Corrispondenza a: Daniela Dall'Amico, Struttura Semplice Screening Anomalie Cromosomiche, Dipartimento Interaziendale Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera OIRM-Sant'Anna, Corso Spezia 60, 10126 Torino. Tel. 0113135860, Fax 0113134470, E-mail daniela.dallamico@oirmsantanna.piemonte.it

Ricevuto: 07.03.2011

Accettato: 23.03.2011

**Figura 1**

Neonati affetti da trisomia 21 (SD) in base alle differenti età materne.

questo aspetto per quanto riguarda la SD, sulla base delle osservazioni cliniche realizzate con la diagnosi prenatale: a partire dagli anni '70, mediante il prelievo di liquido amniotico a 16-20 settimane di gravidanza, e, a partire dagli anni '80, mediante il prelievo dei villi coriali a 10-14 settimane (1). Le osservazioni sulla prevalenza alla nascita sono, invece, più datate poiché sono state fatte nella prima metà del XX secolo, a partire da quella di Shuttleworth del 1909. Per le donne di tutte le età, la probabilità di partorire un figlio con SD è evidentemente molto più bassa della probabilità di concepirlo o di averne la diagnosi precoce, nel primo o nel secondo trimestre di gravidanza.

**Tabella 1**

Prevalenza attesa della sindrome di Down alle diverse età materne e alle diverse settimane di età gestazionale

Età materna, anni	10 sett.	12 sett.	14 sett.	16 sett.	20 sett.	40 sett.
<25	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/800	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

## ESAMI DIAGNOSTICI

La trisomia 21 può essere individuata con certezza durante la gravidanza mediante lo studio del cariotipo fetale (esame citogenetico) ottenuto da cellule fetali prelevate mediante le metodiche di diagnosi prenatale invasiva, che sono:

1. prelievo dei villi coriali ["chorionic villous sampling" (CVS)], che si esegue nel primo trimestre di gravidanza, tra le 11 e le 13 settimane di età gestazionale;
2. prelievo di liquido amniotico (amniocentesi), che si esegue nel secondo trimestre di gravidanza, tra le 15 e le 18 settimane di età gestazionale;
3. prelievo di sangue fetale (cordocentesi o funicolo-centesi), che si può effettuare dopo le 18 settimane di età gestazionale.

Le tecniche di diagnosi prenatale invasiva sono costose e sono gravate da un rischio di perdita fetale relativa alla procedura, che è stimato intorno al 1% per l'amniocentesi e il prelievo dei villi coriali e intorno al 2% per la cordocentesi (2). Per questi motivi la diagnosi prenatale invasiva non è offerta a tutte le gravide, ma a un numero limitato di donne a rischio maggiore.

A partire dagli anni '70 l'età materna di 35 anni o superiore è stata usata come soglia per identificare un sottogruppo a più alto rischio di gravidanza affetta da SD e, a queste donne, sono stati offerti una consulenza riproduttiva e un esame diagnostico. I dati relativi all'età delle gestanti di Inghilterra e Galles consentivano di ritenere che solo il 5% delle donne avesse una gravidanza oltre i 35 anni. Se l'intero sottogruppo avesse

accettato la proposta, sarebbe stato possibile individuare in epoca prenatale il 30% dei casi attesi di SD.

### ESAMI DI SCREENING

Gli esami di screening (i cui caratteri generali sono schematizzati nella Appendice I) consentono di selezionare, nella popolazione generale, un ristretto gruppo di persone ad alto rischio per una determinata malattia alle quali riservare l'offerta degli esami diagnostici e trovano indicazione quando questi ultimi sono procedure complesse, costose e/o non prive di conseguenze indesiderate. Queste persone ad alto rischio, informate sulla situazione, possono quindi decidere se eseguire successivi esami diagnostici allo scopo di identificare la patologia da cui, sebbene in forma al momento asintomatica, potrebbero essere affette (3-5).

Nel caso specifico della identificazione in epoca prenatale della SD gli esami di screening consentono di selezionare nella popolazione generale delle gestanti un ristretto gruppo di donne ad alto rischio a cui offrire gli esami diagnostici invasivi. Queste gestanti, informate sulla propria situazione di elevato rischio, possono quindi decidere se sottoporsi ai successivi esami di diagnosi prenatale invasiva in modo da identificare (oppure escludere) l'anomalia cromosomica per cui il rischio è risultato aumentato.

Gli esami di screening prenatale per la SD si avvalgono di marcatori che possono essere:

- "marcatori biochimici", cioè sostanze prodotte dall'embrione o dal feto o dai tessuti placentari che possono essere dosate nel sangue materno e che, se è in corso una gravidanza con feto con SD, hanno livelli differenti da quelli che si trovano nelle gravidanze con feto normale;
- "marcatori ecografici", cioè strutture anatomiche dell'embrione o del feto che presentano caratteristiche particolari in presenza della SD.

### Marcatori biochimici

I marcatori biochimici più comunemente utilizzati sono:

1. la  $\alpha$ -fetoproteina (AFP), principale proteina del plasma fetale affine all'albumina, prodotta dal sacco vitellino embrionale e poi dal fegato fetale; a 15-20 settimane è tipicamente più bassa (del 30% circa) nella gravidanza con feto affetto da trisomia 21 (6);
2. la gonadotropina corionica umana (hCG), glicoproteina dimerica, composta da due subunità  $\alpha$  e  $\beta$ , e prodotta dal trofoblasto; a 15-20 settimane è tipicamente più elevata (concentrazioni circa doppie) nella gravidanza con feto affetto (7);
3. la frazione  $\beta$  libera della gonadotropina corionica umana (free  $\beta$ hCG), tipicamente più elevata (concentrazioni circa doppie) nella gravidanza con feto affetto e per un lungo periodo che va dalle 10 alle 20 settimane (7);

4. l'estriolo libero o non-coniugato (uE3), prodotto a livello placentare dalla trasformazione di un ormone steroideo sintetizzato dalla ghiandola surrenale fetale e idrossilato dal fegato fetale; a 15-20 settimane è tipicamente più basso (del 30% circa) nella gravidanza con feto affetto (7);
5. la inibina A (Inh-A), una glicoproteina placentare che tra le 15 e le 20 settimane ha livelli aumentati del 70-80% in caso di gravidanza con feto affetto (8);
6. la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), enorme macromolecola glicoproteica costituita da più frazioni, prodotta dal trofoblasto in quantità molto minori (del 60% circa) nelle gravidanze con feto affetto (9).

### Marcatori ecografici

#### *Translucenza nucale (NT)*

È il termine utilizzato per indicare i tessuti molli retronucali del feto: la misura dello spessore della NT nel primo trimestre è il marcatore ecografico di SD più diffusamente utilizzato poiché è noto che nelle gravidanze affette tale spessore è prevalentemente aumentato, circa doppio rispetto alle gravidanze con feto non affetto di pari età gestazionale (10).

La misurazione della NT deve essere eseguita tra le 11<sup>+0</sup> e le 13<sup>+6</sup> settimane, secondo le indicazioni della "Fetal Medicine Foundation" (FMF) (11): soltanto l'uso di tecniche standardizzate per effettuare la misurazione della NT e il rigoroso controllo della qualità delle immagini hanno consentito di utilizzare tale rilievo ecografico come marcatore della trisomia 21. Per la misura della NT è quindi necessario che la gestante venga inviata ad operatori o a centri accreditati e sottoposti a un programma di VEQ (12).

La NT è aumentata anche nei 3/4 dei feti con trisomia 18 e di quelli con trisomia 13, nel 90% dei casi di sindrome di Turner, nel 60% dei casi di triploidia e nel 60% degli altri difetti cromosomici (11).

#### *Altri marcatori ecografici nel primo trimestre*

Sono stati studiati e proposti altri marcatori ecografici nel primo trimestre. Quelli attualmente ritenuti più validi sono la valutazione dell'osso nasale, del rigurgito tricuspide, del dotto venoso e la misurazione dell'angolo facciale ("fetal facial angle") (13). Il loro utilizzo, al momento, è rivolto soprattutto ai casi risultati a rischio aumentato con la misurazione della NT ed è limitato ai centri di riferimento.

#### *Ecografia genetica nel secondo trimestre*

Segni ecografici minori (i cosiddetti "soft markers"), quali iperecogenicità intestinale, foci ecogeni intracardiaci e dilatazione della pelvi renale, occasionalmente individuabili nel secondo trimestre, non devono essere usati come esami di screening sulla popolazione generale (14-18). Diverso significato ha il riscontro di alcune malformazioni fetali, quali quelle

cardiache, che frequentemente si associano a cariotipo patologico, in specifico alla trisomia 21 (19). Non è nemmeno consigliato l'utilizzo dei segni ecografici del secondo trimestre (il cosiddetto "genetic sonogram") come esame di screening della SD (20-24).

Per i marcatori, sia ecografici che biochimici, non è possibile fornire intervalli di riferimento, poiché tutti evolvono con l'età gestazionale; però, per ogni età gestazionale, o meglio per ogni "giorno" di datazione e quindi per ogni misura ecografica della lunghezza cranio-caudale dell'embrione (CRL) oppure per ogni misura ecografica del diametro biparietale fetale (BPD), esiste un valore mediano nella distribuzione dei valori ottenuti per ogni singolo marcatore nella popolazione generale. Tale valore mediano viene assunto come valore ottimale e tutte le misurazioni vengono rapportate ad esso. Il rapporto tra il valore misurato nella singola paziente e il corrispondente valore mediano alla stessa epoca gestazionale è il multiplo della mediana ("multiple of the median" o MoM) (7). Per la misura della NT, la differenza con il valore mediano può essere espressa in due modi, come MoM oppure come differenza assoluta.

Tutte le differenze sopra descritte in merito al comportamento dei marcatori nelle gravidanze con feto affetto sono specifiche per il periodo gestazionale indicato, al di fuori del quale tali differenze non possono più essere rilevate, cioè i marcatori perdono il loro potere discriminante.

### Associazioni di marcatori

Poiché non esiste il "marcatore perfetto", capace di identificare da solo la maggior parte delle gravidanze affette, i marcatori indicati vengono correntemente utilizzati in associazioni predeterminate e indicate con specifiche denominazioni allo scopo di eseguire lo screening nel primo trimestre (duo-test e test combinato) o nel secondo trimestre (bi-test, tri-test, quad-test) o nel primo e nel secondo trimestre (test integrato biochimico, test integrato senza inibina A, test integrato completo) della gravidanza (21-24).

I più utilizzati esami di screening prenatale per la SD sono attualmente:

1. il test combinato: il dosaggio della PAPP-A e della free  $\beta$ hCG viene eseguito a 11-13<sup>+6</sup> settimane, contestualmente a un esame ecografico per la misura della CRL e della NT, da parte di operatore accreditato da idonea società scientifica e sottoposto a VEQ;
2. il tri-test: dosaggio di AFP, uE3 e hCG a 15-18 settimane di gravidanza, dimostrate ecograficamente;
3. il quad-test: dosaggio AFP, uE3, hCG e Inh-A a 15-18 settimane di gravidanza, dimostrate ecograficamente;
4. il test integrato: alle gestanti sottoposte a esame ecografico e idonea misura di NT (come per test combinato) si esegue il dosaggio di PAPP-A a 11-13 settimane e poi il tri-test (o il quad-test) a 15-18 settimane con espressione del rischio solo dopo il secondo prelievo;
5. il test integrato biochimico: alle gestanti sottoposte a

esame ecografico per la sola datazione nel primo trimestre (misura CRL) si eseguono dosaggio di PAPP-A a 11-13 settimane e poi il tri-test (o il quad-test) a 15-18 settimane con espressione del rischio solo dopo il secondo prelievo.

Nel secondo trimestre la hCG o la sua frazione  $\beta$  libera possono essere usate indifferentemente.

Gli esami di screening che comprendono il dosaggio di AFP nel secondo trimestre consentono di valutare anche il rischio per la spina bifida aperta, principale forma clinica dei difetti del tubo neurale.

I diversi tipi di esami non differiscono solo per il momento della gravidanza in cui vengono eseguiti e per la diversa associazione dei marcatori, ma soprattutto perché hanno diversa efficienza. Per esempio, gli esami di screening a due soli marcatori (PAPP-A e free- $\beta$ hCG o "duo-test" del primo trimestre e AFP e hCG o "bi-test" del secondo trimestre) non compaiono nell'elenco perché non dovrebbero più essere utilizzati in quanto significativamente meno efficaci degli altri.

Le principali caratteristiche generali degli esami di screening sono indicate schematicamente in Appendice, ma può essere utile sviluppare i concetti ripresi come esempio nella Tabella 2. La sensibilità è la capacità dell'esame di identificare i soggetti che presentano la malattia e corrisponde alla proporzione di soggetti realmente ammalati identificati come tali dall'esame sul totale degli ammalati. I veri positivi (VP) sono i malati con esame positivo: la sensibilità può essere chiamata anche "detection rate" quando il numero dei VP viene rapportato al totale dei malati ed espresso in percentuale (DR%). Se un esame molto sensibile risulta negativo, si può ritenere con scarso margine di errore che la malattia non sia presente e non occorre generalmente procedere con ulteriori esami. La specificità è la capacità dell'esame di identificare i soggetti che non presentano la malattia e corrisponde alla proporzione di soggetti realmente sani che sono identificati come tali dall'esame sul totale dei sani. I veri negativi (VN) sono i sani con esame negativo. Se un esame molto specifico risulta positivo, si può ragionevolmente ritenere che la malattia sia presente e si può generalmente procedere con i trattamenti previsti.

In generale esami molto sensibili sono poco specifici, cioè possono più facilmente produrre falsi positivi. Viceversa, esami molto specifici sono in generale poco sensibili, cioè possono più facilmente produrre falsi negativi. La specificità ha il suo reciproco (aspecificità) che è la "incapacità" dell'esame di classificare correttamente una certa porzione di individui sani: quando la prevalenza della malattia è molto bassa e l'esame di screening non è molto specifico, quasi tutti gli individui positivi all'esame di screening risulteranno negativi all'esame diagnostico successivo e allora il tasso degli esami di screening positivi sarà quasi coincidente con il tasso degli esami falsi positivi. È quanto accade in medicina prenatale in merito alla SD.

È opportuno precisare che una scelta oculata della soglia alla quale definire l'esame come positivo è

**Tabella 2**

Esempio di prestazioni di un esame di screening per la trisomia 21

Si presenta la prestazione di un esame di screening per la sindrome di Down nell'ipotesi che:

- nella popolazione di gestanti in esame (n = 10.000) la prevalenza delle gravidanze affette sia dello 0,2%, pari a quella di una popolazione di età media intorno ai 30 anni, come quella italiana;
- la percentuale di test positivi sia del 5%;
- la sensibilità sia del 85%.

Risultato del test	Malattia (sindrome di Down)							Totale
	Presente			Assente				
Positivo	a	17 VP	(17/20)	b	483 FP	(483/500)	a+b	500
Negativo	c	3 FN	(3/9500)	d	9497 VN	(9497/9500)	c+d	9500
Totale	a+c	20 affetti	(VP+FN)	b+d	9980 non affetti	(FP+VN)	a+b+c+d	10000

VP, risultati veri positivi; FP, risultati falsi positivi; FN, risultati falsi negativi; VN, risultati negativi.

In base ai risultati dell'esempio è possibile calcolare:

- la sensibilità o "detection rate" (DR%): proporzione di gravidanze affette correttamente identificate con l'esame di screening =  $a/(a+c) = 17/20 = 0,85 \times 100 = 85\%$ ;
- la specificità: proporzione di gravidanze normali correttamente identificate con l'esame di screening =  $d/(b+d) = 9497/9980 = 0,9516 \times 100 = 95,16\%$ ;
- la aspecificità (1-specificità) =  $1-0,9516 = 0,0483 \times 100 = 4,83\%$ : la proporzione di gravidanze con esame falsamente positivo è molto vicina alla proporzione delle gravidanze con esame positivo, 5%;
- il valore predittivo positivo (VPP): proporzione di gravidanze con esame di screening positivo che sono veramente affette =  $a/(a+b) = 17/500 = 0,034 \times 100 = 3,4\%$ ; se espresso come "odds of being affected with a positive result" (OAPR) esso sarà 1 su 29,41, cioè ogni 29-30 gestanti con esame di screening positivo una sola ha davvero una gravidanza affetta;
- il valore predittivo negativo (VPN): proporzione di gravidanze con esame di screening negativo e feto davvero sano =  $d/(c+d) = 9497/9500 = 0,9997 \times 100 = 99,97\%$ ;
- un parametro utilizzabile per la valutazione dei falsi negativi è l'espressione di "odds of being affected with a negative result" (OANR): 3 falsi negativi ogni 9500 esami negativi, cioè ogni 3166 gestanti con esame di screening negativo una sola partorisce un neonato affetto.

fondamentale nel determinare l'efficacia dell'esame stesso.

Inoltre, nella pratica clinica è interessante conoscere la probabilità dell'esame di dare l'indicazione corretta, cioè se un esame è positivo, quanto è probabile che la persona abbia davvero la malattia? Questa informazione è data dal valore predittivo positivo (VPP) e corrisponde alla proporzione di pazienti con un esame positivo che hanno la malattia, quindi classificati correttamente come malati. Oppure se un esame è negativo, quanto è probabile che la persona non abbia la malattia? Questa informazione è data dal valore predittivo negativo (VPN) e corrisponde alla proporzione di pazienti con un esame negativo che non hanno la malattia, quindi classificati correttamente come sani.

Il valore predittivo, oltre ad essere legato alla sensibilità e alla specificità e quindi alle caratteristiche intrinseche dell'esame, dipende in maniera critica dalla prevalenza della condizione studiata (a differenza di sensibilità e specificità che dipendono solo dalle proprietà dell'esame). All'aumentare della prevalenza della condizione studiata, il VPP del test aumenta; al contrario, in caso di malattie piuttosto rare, come la SD, è il VPN a diventare molto elevato.

Un modo relativamente semplice per presentare il concetto del diverso "livello dell'appropriatezza" dei molteplici approcci allo screening prenatale può essere il ricorso al calcolo del VPP dell'esame espresso come "odds of being affected with a positive result" (OAPR) il cui valore per le diverse tipologie di esame di screening per SD è riportato nella Tabella 3. Questo parametro

indica quanti esami diagnostici invasivi sono necessari per individuare un caso di SD tra le gestanti classificate a rischio aumentato. Non viene tralasciato il criterio dell'accertamento in base all'età materna: è un criterio di selezione e, nella sua semplicità, è storicamente il primo screening proposto per la SD.

A seconda dello strumento usato per la selezione del gruppo ad alto rischio, cambia il numero di esami diagnostici necessari per fare una singola diagnosi. Nella pratica clinica è di fondamentale importanza stabilire il livello di rischio da adottare come soglia (o cut-off) poiché questo determinerà la porzione di esami positivi. La scelta terrà conto della distribuzione delle gestanti per classi di età nella popolazione cui lo

**Tabella 3**

Numero di esami diagnostici invasivi effettuati per individuare 1 caso affetto da sindrome di Down, considerando come cut-off un rischio  $\geq 1/350$

Tipo di test	"Odds of being affected with a positive result"*
Test integrato	1:20
Test integrato biochimico	1:30
Test combinato	1:40
Tri-test	1:60
Età materna ( $\geq 35$ anni)	1:100

\*I dati numerici sono riferiti alla distribuzione per età della popolazione di gestanti dello studio SURUSS (25), in cui la prevalenza della sindrome di Down è di un caso ogni 465 gravidanze.



screening viene offerto e dovrebbe portare a ottenere un tasso di esami positivi considerato aprioristicamente auspicabile, atto a ottimizzare l'equilibrio tra la sensibilità e le perdite fetali correlate alle procedure invasive, ma anche compatibile con le risorse dei laboratori di citogenetica. La scelta della soglia di rischio avrà grande influenza sull'efficacia dell'esame di screening. Questo principio ha valenza in generale per gli esami di screening utilizzabili in diagnosi prenatale ed è alla base delle valutazioni di ordine organizzativo ed economico che portano alla strutturazione dell'offerta degli esami di screening in politica sanitaria.

Per poter confrontare i risultati degli studi sull'efficienza dei diversi esami è tuttavia necessario definire a priori un tasso fisso di esami positivi e valutare la sensibilità che ne consegue. La DR% a un 5% di esami positivi, ottenuta negli studi SURUSS ("Serum, urine, and ultrasound screening study") (25) e FASTER ("First and second trimester evaluation of risk") (26) mediante le diverse strategie, è presentata nella Tabella 4. Si può notare che la misura della NT è l'unico marcatore che può offrire da solo una certa efficienza: i risultati migliori si ottengono con l'adesione degli operatori a specifici criteri di qualità. Tuttavia, i due studi citati, condotti rispettivamente nel Regno Unito e negli Stati Uniti, dimostrano che la sensibilità per la SD è certamente più alta, con un basso tasso di esami positivi, quando la misura della NT è combinata con i marcatori biochimici del primo trimestre (83-87%, con 5% di test positivi). La sola misura della NT può essere utile nella valutazione delle gravidanze gemellari (bigemine), per le quali gli screening biochimici sono meno accurati rispetto alle gravidanze con un feto solo, oppure quando questi non sono utilizzabili (tre feti o più).

### Significato e limiti

La stima del rischio individuale di SD ottenibile con un esame di screening fornisce alla paziente uno strumento che consente di prendere le decisioni il più consapevolmente possibile nell'ambito della diagnosi prenatale. Le donne devono essere chiaramente informate che lo screening per la SD fornisce una stima individuale del rischio, ma che esso non è diagnostico e non identifica tutti i tipi di anomalia cromosomica. Può accadere che un esame diagnostico, eseguito perché un precedente esame di screening ha indicato un aumentato rischio per la SD, porti talvolta a identificare anomalie cromosomiche diverse e indubbiamente più rare. In altri casi può accadere che lo screening indichi un basso rischio anche in presenza di un feto affetto.

Al confronto con gli esami di screening, il principale vantaggio degli esami diagnostici invasivi è che consentono di individuare le trisomie, le anomalie dei cromosomi sessuali, le delezioni e i mosaicismi. Alcune pazienti, specialmente in presenza di un'anamnesi familiare positiva per anomalie cromosomiche o malattie genetiche o malformazioni congenite, possono giovare di un colloquio con un genetista o con uno specialista in medicina prenatale: queste gestanti, informate su vantaggi e svantaggi, potrebbero optare per un esame diagnostico anche senza eseguire un esame di screening.

### Interpretazione dei risultati degli esami di screening

Il referto di ogni esame di screening deve fornire i risultati nella loro completezza (21-24) e quindi comprendere:

- 1) la datazione della gravidanza (è raccomandata una datazione ecografica);

**Tabella 4**

Sensibilità o "detection rate" (DR%) delle diverse strategie di screening in base ai risultati degli studi SURUSS (25) e FASTER (26)

	DR% per un tasso di test positivi del 5%	
	SURUSS <sup>a</sup>	FASTER <sup>b</sup>
Solo età	25%	28%
Età più:		
<i>Primo trimestre</i>		
misura NT	60%	70%
misura NT + free $\beta$ hCG + PAPP-A (combinato)	83%	85%
<i>Secondo trimestre</i>		
Tri-test (AFP + uE3 + hCG)	74%	69%
Quad-test (AFP + uE3 + hCG + inibina A)	81%	81%
<i>Primo trimestre + secondo trimestre</i>		
Integrato (NT + PAPP-A + tri-test)	92%	
Integrato completo (NT + PAPP-A + quad-test)	93%	96%
Integrato biochimico (PAPP-A + tri-test)	85%	
Integrato biochimico completo (PAPP-A + quad-test)	89%	88%

<sup>a</sup>16% gestanti  $\geq 35$  anni, prevalenza sindrome di Down 1/465.

<sup>b</sup>21,6% gestanti  $\geq 35$  anni, prevalenza sindrome di Down 1/326.

- 2) il valore assoluto dei marcatori biochimici e/o ecografico e l'espressione in multipli del valore mediano: per i primi bisognerebbe indicare se si è tenuto conto del peso della gestante e dell'abitudine al fumo;
- 3) l'espressione numerica del rischio a priori legato all'età;
- 4) l'espressione numerica del rischio "personalizzato" in base all'età e alla determinazione dei marcatori;
- 5) l'epoca gestazionale in relazione alla quale tali rischi sono calcolati (Tabella 1).

La comunicazione di un rischio numerico dopo l'esame di screening consente alla donna e al suo partner di fare un bilancio tra il rischio di avere un bambino con quel particolare problema e il rischio delle conseguenze delle procedure diagnostiche invasive: spesso è utile contrapporre a questo rischio personalizzato quello della popolazione generale e quello legato alla sola età, noti prima di eseguire lo screening. Anche nel momento della comunicazione del risultato dello screening, il "counselling" non deve mai essere direttivo (14).

### CONSULENZA INFORMATIVA

È consigliabile informare tutte le donne, indipendentemente dall'età, della differenza tra un esame di screening e un esame diagnostico; a tutte dovrebbe essere offerta la possibilità di considerare i vantaggi e gli svantaggi dell'uno e dell'altro.

L'anamnesi, ma non l'età materna  $\geq 35$  anni da sola, può ancora essere considerata un criterio appropriato per consigliare l'esame diagnostico.

Considerata la complessità dei concetti relativi allo screening delle aneuploidie e alle metodologie impiegabili per la sua realizzazione, è opportuno che l'informazione avvenga in un momento ben preciso della gravidanza ad opera di personale sanitario esperto e coinvolto nella gestione clinica della gravidanza stessa. Si ritiene quindi che il momento migliore per l'espletamento della procedura di informazione sia individuabile nel colloquio con il ginecologo e/o ostetrica curante nel corso del primo controllo clinico in gravidanza, in modo che sia possibile riparlare prima del momento utile per le determinazioni dei marcatori (27).

Nella pratica per le donne non è facile scegliere tra i numerosi tipi di esami e le strategie che possono essere

usate. Prima di decidere è quindi necessario:

- informare sulla patologia che può essere identificata con l'esame di screening e con l'esame diagnostico;
- mettere a conoscenza delle prestazioni caratteristiche di ogni esame (Tabella 4);
- definire la migliore strategia che vada incontro alle esigenze della specifica paziente;
- verificare quali esami di screening e quali esami diagnostici siano disponibili nella zona di residenza.

Nel caso in cui la gestante effettui il primo controllo clinico nel secondo trimestre la scelta è limitata al tri-test (o al quad-test), seguito dall'esame ecografico per screening malformativo da effettuarsi a 19-21 settimane di età gestazionale, mentre a chi chiede l'assistenza prenatale fin dal primo trimestre può essere offerta una strategia che associ i marcatori ecografici e biochimici del primo trimestre, eventualmente integrati con quelli biochimici del secondo trimestre.

Devono essere fornite tutte le informazioni sulla sensibilità e sulla percentuale dei test positivi, su vantaggi e svantaggi e sui limiti dell'esame che si decide di offrire alle gestanti, così come bisogna saper dare precise indicazioni sui rischi legati alle procedure diagnostiche invasive, ma anche sulla certezza dei risultati della determinazione del cariotipo in modo che la decisione della paziente sia consapevole e informata. È molto opportuno che durante la consulenza sia utilizzata una modalità operativa non direttiva e che, infine, la scelta della donna venga documentata.

### SCREENING COMBINATO ECOGRAFICO-BIOCHIMICO DEL PRIMO TRIMESTRE

La combinazione di età materna, NT e marcatori biochimici (PAPP-A e free  $\beta$ -hCG) nel primo trimestre è un esame molto efficiente per la SD, come hanno dimostrato diversi ampi studi multicentrici i cui risultati sono riportati nella Tabella 5 (25, 26, 28, 29). Questa strategia, denominata "test combinato", consente di ottenere nel primo trimestre una DR%  $>80\%$  per le donne di età inferiore ai 35 anni, con un tasso di test positivi del 5%. Per le donne di età  $>35$  anni la sensibilità è  $\sim 90\%$ , ma aumenta il tasso dei test positivi (16-22% a seconda degli studi e del cut-off adottato). Il "test combinato" è molto efficace anche per la trisomia del cromosoma 18: a tutte le età, la DR% per la trisomia 18

**Tabella 5**

*Sensibilità del "test combinato" del primo trimestre nei maggiori studi pubblicati*

Studio (rif. bibliografico)	n° gestanti	n° casi sindrome di Down	"Detection rate" <sup>a</sup>
SURUSS (25)	47.053	101	83%
FASTER (26)	33.557	84	85%
OSCAR (28)	15.030	82	90%
BUN (29)	8.216	61	79%
Totale	103.856	328	84% (95% CI: 79,7 - 87,0)

<sup>a</sup>La "detection rate" è calcolata al primo trimestre: ciò comporta una sovrastima dell'efficienza a causa dell'abortività spontanea elevata nelle gravidanze affette (circa 50% tra le 12 settimane e il termine di gravidanza).

CI: intervallo di confidenza.

è del 90%, con un tasso di test positivi del 2% (29).

Le donne che chiedono assistenza prenatale nel corso del primo trimestre di gravidanza possono avere informazioni e indicazioni entro le 13 settimane. Se la donna sceglie il "test combinato" e risulta a rischio aumentato di anomalia cromosomica può avere un "counselling" e l'offerta di un esame diagnostico nel primo trimestre mediante CVS, se la procedura è disponibile.

Se la procedura diagnostica del primo trimestre non è disponibile la donna potrà aspettare il secondo trimestre e sottoporsi all'amniocentesi, ma questa attesa sarà indubbiamente motivo di ansia.

L'esame di screening del primo trimestre non valuta il rischio per le malformazioni aperte del sistema nervoso centrale (anencefalia e spina bifida). Uno screening ecografico oppure biochimico (dosaggio di AFP su siero materno) per tali malformazioni potrebbe quindi essere offerto separatamente nel secondo trimestre alle donne che hanno scelto il "test combinato".

### SCREENING DEL PRIMO TRIMESTRE PIÙ QUELLO DEL SECONDO TRIMESTRE

Le donne che hanno avuto un esame di screening per la SD nel primo trimestre non dovrebbero sottoporsi a un esame del secondo trimestre, indipendente dal primo. Invece, le donne che vogliono essere maggiormente rassicurate possono avere un "test integrato" che associ i marcatori del primo e quelli del secondo trimestre in un'unica valutazione del rischio.

### SCREENING INTEGRATO DEL PRIMO E DEL SECONDO TRIMESTRE

L'approccio "integrato" allo screening utilizza i marcatori del primo e del secondo trimestre per personalizzare il rischio di SD legato all'età materna (30). Il risultato è reso noto solo dopo il prelievo del secondo trimestre. La sensibilità del "test integrato" è del 93% con 5% di test positivi nello studio SURUSS (25) e del 96% nello studio FASTER (26). Raffinare l'interpretazione nel secondo trimestre usando ulteriori marcatori porta effettivamente ad aumentare la sensibilità e a ridurre il numero di test positivi (Figura 2) (31).

Il "test integrato" può essere realizzato con i soli marcatori biochimici del primo e del secondo trimestre, senza la misura della NT, con una modesta riduzione della sensibilità (Tabella 4). Questa possibilità è la soluzione ideale per le gestanti che non possono accedere a una adeguata misura della NT. Un recente studio mediante "test integrato biochimico" in una popolazione con limitato accesso all'esame diagnostico del primo trimestre ha dimostrato l'adesione della maggior parte delle donne a tale strategia (31).

Se l'obiettivo è quello di fornire la più alta sensibilità con il più basso tasso di test falsi positivi, il "test integrato" è quello più efficace. Un basso tasso di test

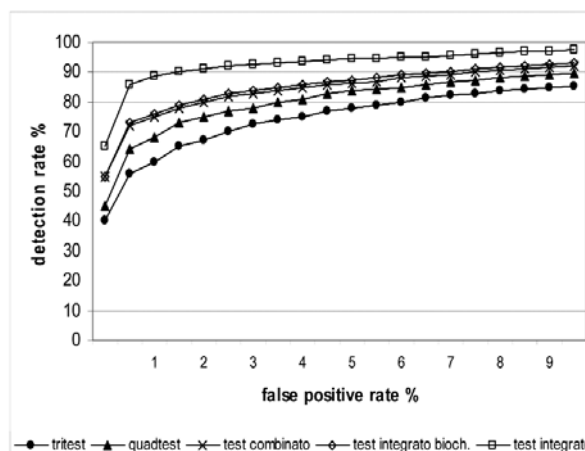
positivi significa un minor numero di esami diagnostici invasivi e anche un minor numero di perdite fetali legate alla procedura invasiva nelle gravidanze non affette. Sebbene alcune pazienti apprezzino uno screening precoce, molte altre accettano di aspettare poche settimane, se questo si traduce in una maggior sensibilità e in una ridotta probabilità di accedere eventualmente a procedure di diagnosi invasiva (32).

Le critiche al "test integrato" riguardano la possibile ansia generata dall'attesa di 3-4 settimane tra il primo ed il secondo prelievo e la mancata possibilità di sottoporsi a CVS nel caso in cui il rischio fosse aumentato già nel primo trimestre (14). Deve essere considerata tra gli svantaggi anche l'eventualità che la paziente eluda la seconda parte del test e rimanga senza alcun risultato dello screening.

### LO SCREENING NELLE GRAVIDANZE MULTIPLE

Tutti gli esami di screening biochimici non sono altrettanto sensibili nelle gravidanze bigemine o trigemine (33), anche perché i dati di gravidanze multiple che comprendano un feto con SD sono così scarsi che i livelli attesi degli analiti devono essere stimati mediante modelli matematici.

Nel caso della gravidanza bicoriale i feti potrebbero avere cariotipo discordante, ma gli analiti provenienti dal feto normale e quelli provenienti dal feto affetto entreranno insieme nel circolo sanguigno materno e saranno in effetti valutati insieme, mascherando in parte i livelli anormali prodotti dal feto affetto. Perciò nelle gravidanze gemellari il "counselling" sarà più complesso e le gestanti dovranno anche considerare che cosa sceglierebbero di fare nel caso in cui uno solo dei due feti fosse affetto. La misura della NT nel primo trimestre (che fornisce un calcolo del rischio specifico per ogni feto), con l'opzione di effettuare il CVS, può essere la strategia preferibile.



**Figura 2**  
Curve ROC relative alle diverse tipologie di screening. Ripresa da *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:521 con il permesso dell'Editore.



Per quanto riguarda le gravidanze monocoriali il cariotipo è in genere concordante, ma bisogna ricordare che i valori medi della NT sono più alti nelle coppie di gemelli monocoriali per vari motivi, tra cui la presenza di malformazioni o il rischio di sviluppare forme severe di sindrome da trasfusione “da gemello a gemello” (“twin-to-twin syndrome”) (34).

La misura della NT può essere eseguita anche nelle gravidanze multiple di maggiore grado (trigemine e oltre) e utilizzata come esame di screening in questi casi, ma è consigliabile che le donne siano correttamente informate e che la diagnosi prenatale venga gestita in centri ad alta esperienza.

### SCelta FRA LE DIVERSE STRATEGIE DI SCREENING

Lo scopo principale è offrire gli esami con più alta sensibilità e più basso tasso di test positivi e di mettere la donna nella condizione di fruire della procedura diagnostica che preferisce. La scelta della strategia di screening può dipendere quindi anche da fattori contingenti quali la disponibilità di personale addestrato per la misura della NT e la disponibilità locale delle diverse metodiche di diagnosi prenatale invasiva (CVS, amniocentesi). Alle donne che effettuano il primo controllo clinico presso il ginecologo/ostetrica nel corso del primo trimestre andrebbero offerti gli esami di screening che integrano i marcatori ecografici e biochimici del primo trimestre, preferibilmente (considerata la diversa efficacia/efficienza) integrati con quelli biochimici del secondo trimestre.

Qualora l'esame diagnostico del primo trimestre non fosse disponibile, si potrebbe offrire il “test integrato” alle donne che si presentano nel primo trimestre per sfruttarne i vantaggi (maggiore sensibilità e minore tasso di test positivi), riservando lo screening del secondo trimestre alle donne che si presentano dopo le 13<sup>+6</sup> settimane.

Se la misura della NT non è disponibile, un'opzione ragionevole è l'offerta del “test integrato biochimico” a chi si presenta nel primo trimestre e lo screening del secondo trimestre alle donne che si presentano più tardi.

Se sono disponibili tutte le strategie di screening e tutte le procedure diagnostiche, è opportuno informare la donna di tutte le opzioni e valutare con lei quale possa essere la scelta migliore in base al suo sentire.

### ALTRE IMPLICAZIONI CLINICHE DELLO SCREENING DELLE ANEUPLOIDIE

Le gestanti nelle quali è stata rilevata una misura di NT aumentata, cioè superiore al 99° centile della distribuzione di riferimento oppure a 3,5 mm oppure a 2,0 MoM, nel primo trimestre, anche se risultate negative allo screening o con cariotipo normale all'esame diagnostico, dovrebbero essere sottoposte a ulteriori accertamenti in quanto a rischio maggiore di malformazioni strutturali e/o patologie sindromiche (35-37).

Le donne con marcatori biochimici anormali, così come quelle con NT aumentata, possono avere un aumentato rischio di esiti sfavorevoli della gravidanza, come aborto spontaneo prima delle 24 settimane, morte endouterina, basso peso alla nascita, parto prematuro (38-41). Peraltro, al momento non ci sono dati che indichino se e quale sorveglianza nel corso della gravidanza possa essere utile per migliorare l'esito ostetrico di queste pazienti.

### QUALITÀ

È necessario che la donna venga inviata per la misura della NT a centri (o a singoli operatori) accreditati e sottoposti a un programma di VEQ (12); alcune società scientifiche collaborano a livello nazionale (SIEOG) e internazionale (FMF) per l'implementazione di tali programmi di VEQ degli esami ecografici per la NT.

È altrettanto importante che i marcatori biochimici vengano determinati da laboratori in grado di documentare l'adesione ad analoghi programmi per il controllo della qualità. Esistono specifici programmi di VEQ internazionali e nazionali per la biochimica dello screening della SD che consentono di valutare non solo la qualità analitica dell'esecuzione dei dosaggi dei marcatori, ma anche le prestazioni dei diversi “software” utilizzati per l'interpretazione e il calcolo del rischio personalizzato ([www.neqas.uk.com](http://www.neqas.uk.com)). Il numero di prestazioni per ogni operatore (e anche per ogni laboratorio) contribuisce in maniera determinante alla realizzazione di buoni livelli qualitativi (42).

### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

È auspicabile che tutte le donne ricevano all'inizio della gravidanza dal ginecologo e/o dall'ostetrica curante in modo non direttivo le informazioni circa gli esami di screening e gli esami diagnostici per le anomalie cromosomiche e, nello specifico, circa gli esami di screening che forniscono la stima di un rischio per la trisomia 21 (43). La scelta di effettuare un esame di screening oppure un esame diagnostico va fatta dalla donna dopo opportuna valutazione dell'informazione ricevuta, che deve essere completa ed esauriente e deve tener conto:

- delle informazioni che gli esami di screening e gli esami diagnostici possono fornire,
- dei rischi connessi agli esami diagnostici,
- dei limiti degli esami di screening,
- delle possibilità concrete di effettuare gli esami di screening e quelli diagnostici nel contesto locale.

È preferibile che l'informazione fornita, così come la scelta della donna, sia documentata anche in forma scritta (Figura 3).

### RACCOMANDAZIONI (vedi Appendice II)

Gli esami di screening e gli esami diagnostici

**“Manifestazione di volontà della donna sullo screening per anomalie cromosomiche”**

Sono consapevole che la decisione di sottopormi ad un test di screening è una mia scelta e non costituisce un obbligo o un esame routinario. Sono stata informata delle possibilità e dei limiti dei test di screening e delle tecniche di diagnosi prenatale per la sindrome di Down e le altre anomalie cromosomiche.

Ho compreso che le anomalie cromosomiche, di cui la più nota e la più frequente è la trisomia 21 (mongolismo), sono anomalie del feto per le quali non esiste una terapia. Sono stata inoltre informata che, qualora la condizione venga riconosciuta prima che il feto abbia possibilità di vita autonoma, una mia eventuale richiesta di interruzione di gravidanza, nel rispetto delle norme previste dalla Legge 194/1978, verrà valutata dal medico del Servizio presso il quale mi rivolgerò che dovrà verificare se esistono le condizioni per accettarla.

Ho compreso che la diagnosi delle anomalie cromosomiche può attualmente essere effettuata solo mediante tecniche invasive quali prelievo di liquido amniotico (amniocentesi) o di tessuto placentare (biopsia dei villi coriali) a seguito di ciascuna delle quali può verificarsi l'aborto in circa 1% dei casi.

Mi è stato spiegato che esistono test di screening che consentono di identificare il rischio, cioè la probabilità che il feto sia affetto da sindrome di Down, in modo più preciso rispetto al semplice dato dell'età materna.

In particolare mi sono state date informazioni relative ai seguenti test di screening:

- Esame della translucenza nucale
- Test combinato (translucenza nucale + duotest)
- Tritest
- Quadruplo test
- Test integrato
- Test integrato sierico

Ho compreso che se il test di screening è “positivo” (cioè presenta un rischio elevato di anomalia cromosomica) si può procedere alla diagnosi mediante un'amniocentesi o un prelievo dei villi coriali; se il test di screening è “negativo” (basso rischio) non vengono suggerite ulteriori indagini, anche se ciò non significa che “certamente” il feto non sia malato.

Ho discusso con il sanitario di riferimento dottor / ostetrica ..... in merito alla capacità del test di screening di individuare correttamente i feti realmente affetti e la possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi.

Ritengo queste informazioni sufficienti e complete e dichiaro di aver pienamente compreso le informazioni che mi sono state date.

Avendo chiaro quanto sopra esposto decido

- di **non** sottopormi ad un test di screening  
 di sottopormi ad un test di screening

FIRMA DELLA PAZIENTE ..... Data .....

**Figura 3**

*Modello di consenso informato all'esecuzione dell'esame di screening. Comitato medico-legale della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica, modificato da Frusca T, Locci M. Consulenza e consenso nello screening per la sindrome di Down: aspetti etici e medico-legali. SIEOG News 2008;7:9.*

dovrebbero essere presentati a tutte le donne che chiedono assistenza prenatale. Le donne dovrebbero ricevere precocemente uno specifico “counselling” per capire le differenze tra gli esami di screening e quelli diagnostici.

Forza della raccomandazione A (ACOG A)

Lo screening del primo trimestre mediante “test combinato” (NT più i marcatori biochimici PAPP-A e free  $\beta$ -hCG) è un efficiente esame di screening per la SD nella popolazione generale.

Forza della raccomandazione A (ACOG A)

L'esame ecografico per la misura della NT dovrebbe essere limitato ai centri e agli operatori accreditati e sottoposti a verifica della qualità.

Forza della raccomandazione A (ACOG A)

La misura della NT da sola è un esame di screening meno efficiente rispetto al “test combinato” (NT più PAPP-A e free  $\beta$ -hCG).

Forza della raccomandazione A (ACOG A)

Le donne classificate a rischio aumentato di SD nel

primo trimestre dovrebbero ricevere una consulenza e l'offerta dell'esame diagnostico mediante CVS oppure, se questo non è disponibile, mediante amniocentesi nel secondo trimestre.

Forza della raccomandazione A (ACOG A)

Lo screening integrato mediante marcatori biochimici ed ecografici del primo e del secondo trimestre è più sensibile con un più basso tasso di test positivi rispetto al solo screening del primo trimestre.

Forza della raccomandazione B (ACOG B)

Lo screening integrato biochimico è un'utile opzione nelle situazioni in cui la misura della NT non è disponibile.

Forza della raccomandazione B (ACOG B)

La diagnosi ecografica di una malformazione maggiore nel secondo trimestre aumenta significativamente il rischio di SD o altra anomalia cromosomica e richiede un ulteriore “counselling” e l'offerta di una procedura diagnostica.

Forza della raccomandazione B (ACOG B)

Le gestanti a cui nel primo trimestre è stata riscontrata una NT di 3,5 mm o superiore dovrebbero essere sottoposte a ulteriori accertamenti nel secondo trimestre.

Forza della raccomandazione B (ACOG B)

Nelle gravidanze multiple la misura della NT può essere utilizzata come screening per la SD, ma ha una sensibilità più bassa rispetto alle gravidanze con un feto solo.

Forza della raccomandazione B (ACOG B)

Nelle gravidanze multiple la valutazione del rischio per la SD mediante i marcatori biochimici del primo o del secondo trimestre è meno accurata che nelle gravidanze con un feto solo.

Forza della raccomandazione B (ACOG B)

Se è stato eseguito lo screening del primo trimestre, un successivo screening per la SD del secondo trimestre non è indicato, se non fa parte di un "test integrato".

Forza della raccomandazione C (ACOG C)

La ricerca dei "soft markers" ecografici di aneuploidie

non va utilizzata come esame di screening per la SD. Qualora, seppur non ricercati, essi vengano rilevati, devono essere interpretati nell'ambito del contesto clinico della paziente, tenendo conto dell'età, dell'anamnesi, del risultato della metodica di screening eventualmente impiegata preliminarmente e del tipo di "marker".

Forza della raccomandazione D (ACOG C)

## RINGRAZIAMENTI

Le Autrici ringraziano Sebastiano Bianca (Ospedale Garibaldi-Nesima di Catania), Giuseppe Canzone (Ospedale di Termini Imerese, PA), Giuseppina D'Ottavio (Istituto Burlo Garofolo di Trieste), Giuseppe Ettore (Ospedale Garibaldi-Nesima di Catania), Carmelo Iacobello (Spedali Civili di Brescia), Giuseppe Lippi (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma), Marta Paggini (Ospedale San Donato di Arezzo), Clara Sacchini (Azienda USL di Parma), Giulio Vignati (Ospedale di Legnano-Magenta, MI) e Angelica Zoppi (Ospedale Microcitemico di Cagliari) per il contributo dato alla revisione del documento.

## APPENDICE I

### CRITERI E CARATTERISTICHE DI UN ESAME DI SCREENING

#### Generalità

Lo screening mira all'identificazione di malattie o difetti asintomatici, per mezzo di procedure che siano applicabili rapidamente ed economicamente a una popolazione.

Un esame di screening non è di per sé diagnostico, ma dovrebbe identificare il sottogruppo di individui tra quelli testati che sono ad aumentato rischio di avere la malattia rispetto alla popolazione originariamente testata.

Un programma di screening può essere applicato sulla popolazione totale o su una popolazione selezionata sulla base di un noto rischio per la malattia (Preventive Community Medicine, 1981).

#### Criteria di selezione della condizione patologica per cui uno screening è proponibile

Deve essere abbastanza frequente e/o severa da rappresentare un problema di sanità pubblica

Deve causare un quadro sintomatico noto

Deve essere suscettibile di trattamento o controllo

Deve avere una prevalenza di una certa entità

La prognosi può essere migliorata se la condizione è scoperta e trattata prima del normale tempo di diagnosi

#### Caratteristiche di un esame di screening

Deve avere sufficiente sensibilità al fine di limitare i risultati falsi negativi

Deve avere sufficiente specificità per limitare i risultati falsi positivi

I pazienti devono trovarlo accettabile e di rapida esecuzione

Non deve provocare effetti avversi

Deve essere disponibile un efficace trattamento per il problema identificato

Il beneficio della sua applicazione deve giustificare il costo

#### Fattori influenzanti l'efficienza dello screening

Sensibilità, che dipende dalle caratteristiche dell'esame

Specificità, che dipende dalle caratteristiche dell'esame

Valore predittivo positivo e valore predittivo negativo, che dipendono dalle caratteristiche dell'esame e dalla prevalenza della malattia

#### Definizioni

"Positive rate" (PR%): proporzione di individui con esame di screening positivo.

"False positive rate" (FPR%): proporzione di individui con esame positivo che non hanno la malattia.

"Detection rate" (DR%): proporzione di individui con esame positivo che hanno la malattia

"False negative rate" (FN%): proporzione di individui con esame negativo che hanno la malattia

## APPENDICE II

## CRITERI UTILIZZATI PER STABILIRE LA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Al fine di offrire una più ampia valutazione per ogni raccomandazione, la forza delle stesse è stata valutata sia secondo i criteri indicati dall'Istituto Superiore di Sanità che secondo quelli indicati dall'"American Congress of Obstetricians and Gynecologists" (ACOG), ai quali si fa riferimento nella letteratura medica anglosassone. Le relative tabelle sono di seguito riportate. Per quanto riguarda la consultazione della letteratura medica, sono stati interrogati Medline e PubMed. Sono stati presi in considerazione prevalentemente articoli pubblicati dal 1997, valutando però anche pubblicazioni comparse prima di tale data, se di particolare rilievo rispetto all'argomento oggetto di valutazione. Ove disponibili sono stati presi in considerazione documenti relativi all'argomento espressi da ACOG, "Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada", "Royal College of Obstetricians and Gynaecologists" e "The Cochrane Library".

*Forza delle raccomandazioni secondo l'Istituto Superiore di Sanità*

- A L'esecuzione di quella particolare procedura o esame diagnostico è fortemente raccomandata.  
Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente prove ottenute da uno o più studi clinici controllati/randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- B Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E Si consiglia fortemente l'esecuzione della procedura

*Forza delle raccomandazioni secondo l'ACOG*

- A La raccomandazione è basata su evidenza scientifica buona e consistente
- B La raccomandazione è basata su evidenza scientifica limitata o inconsistente
- C La raccomandazione è basata principalmente su consenso e opinione di esperti

## BIBLIOGRAFIA

- Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, et al. Maternal age and gestational specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70.
- Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;110:687-94.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.
- Wildschut HI, Weiner CP, Peters TJ. Screening in ostetricia e ginecologia. Come e quando. Torino: Centro Scientifico, 2000.
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests: predictive values. *Br Med J* 1994;309:102.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 1998;2:1-112.
- Spencer K, Wallace EM, Ritoe S. Second-trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1996;16:1101-10.
- Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, et al. First-trimester screening for aneuploidy: research or standard of care? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:490-6.
- Nicolaides KH, Heath V, Liao AW. The 11-14 week scan. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:581-94.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet* 1998;352:343-6.
- Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:353-9.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
- Copel JA, Bahado-Singh RO. Prenatal screening for Down's syndrome: a search for the family's values. *N Engl J Med* 1999;341:521-2.
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein V, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *2001;285:1044-55.*
- Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, et al. The use of second trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1996;87:948-82.
- Schluter PJ, Pritchard B. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:10-6.
- Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2005;29:386-94.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-7.
- Lau TK, Evans M. Second-trimester sonographic soft markers: what can we learn from the experience of first-trimester nuchal translucency screening? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:123-25.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG, 2003.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Antenatal screening for Down Syndrome. London: RCOG, 2003.
- SOGC Clinical Practice Guidelines. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;187:146-61.

24. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-27.
25. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10:56-104.
26. Malone F, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second trimester screening, or both, for Down's syndrome. First and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
27. NICE Clinical Guideline. Antenatal care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
28. Spencer K, Souter V, Tul N, et al. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
29. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
30. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.
31. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. SURUSS in perspective. *BJOG* 2004;111:521-31.
32. Bishop AJ, Marteau TM, Armstrong D, et al. Women and health care professionals' preferences for Down's syndrome screening tests: a conjoint analysis study. *BJOG* 2004;111:775-9.
33. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000;20:91-5.
34. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, et al. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:86-9.
35. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1357-61.
36. Hyett J, Perdu M, Sharland G, et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J* 1999;318:81-5.
37. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1005-21.
38. Dugoff L, Cuckle HS, Hobbins JC, et al. FASTER Trial Research Consortium. Prediction of patient-specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first- and second-trimester maternal serum Down syndrome markers. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:290.e1-6.
39. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51.
40. Smith GC, Shah I, Crossley JA, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006;107:161-6.
41. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. SOGC Technical update: Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918-49.
42. Dall'Amico D. Test di screening per la sindrome di Down: stato dell'arte. *EsaDia* 2010;36:31-7.
43. Sistema nazionale per le linee guida. Gravidanza fisiologica. Roma: SNLG-ISS, 2010:121-8.