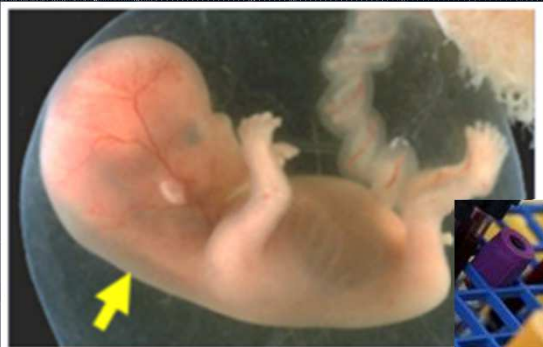


# TEST COMBINATO



Cristina Cimenti

SAN DANIELE DEL

FRIULI

Trieste, 16 dicembre 2019

# Rischio di patologia cromosomica

**RISCHIO A  
PRIORI**

ETA' MATERNA: primo metodo di screening per Trisomia 21, inizi anni 70, sensibilità 30%

EPOCA GESTAZIONALE

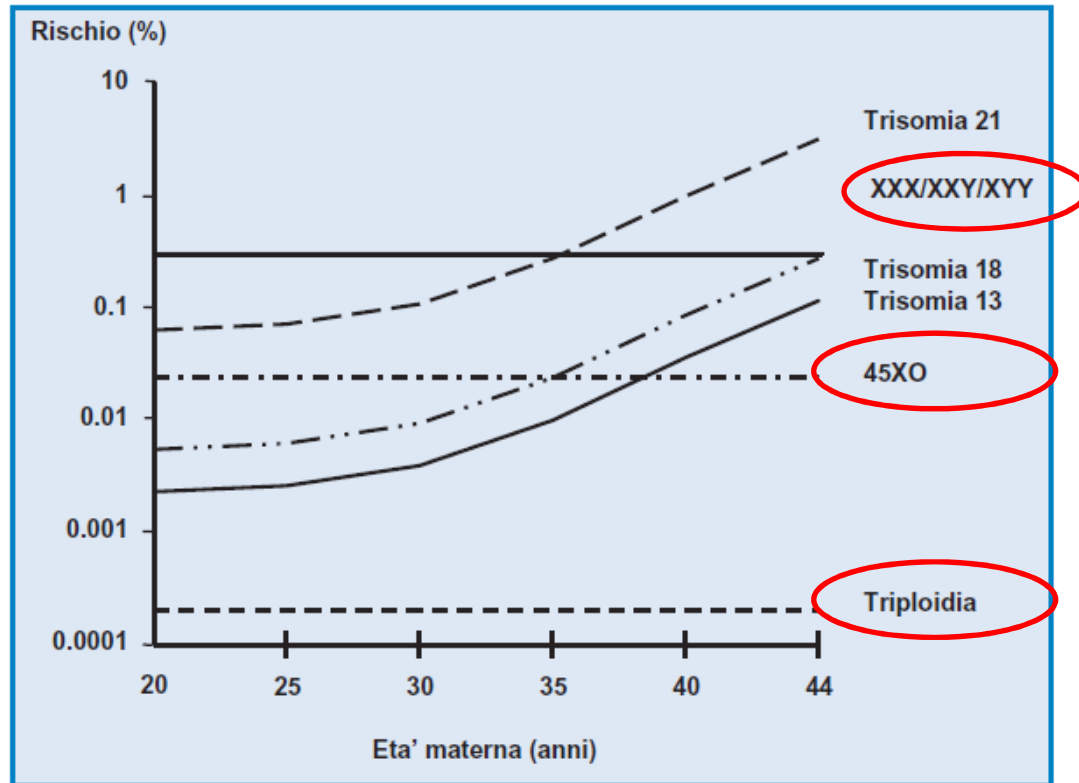
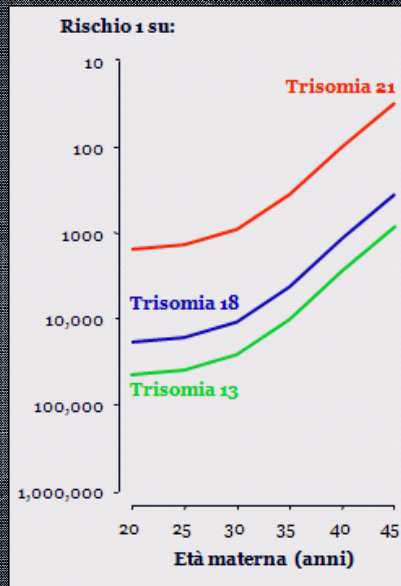
**RISCHIO  
INDIVIDUALE**

MOLTIPLICANDO IL RISCHIO A PRIORI PER LIKELIHOOD RATIO DEL TEST





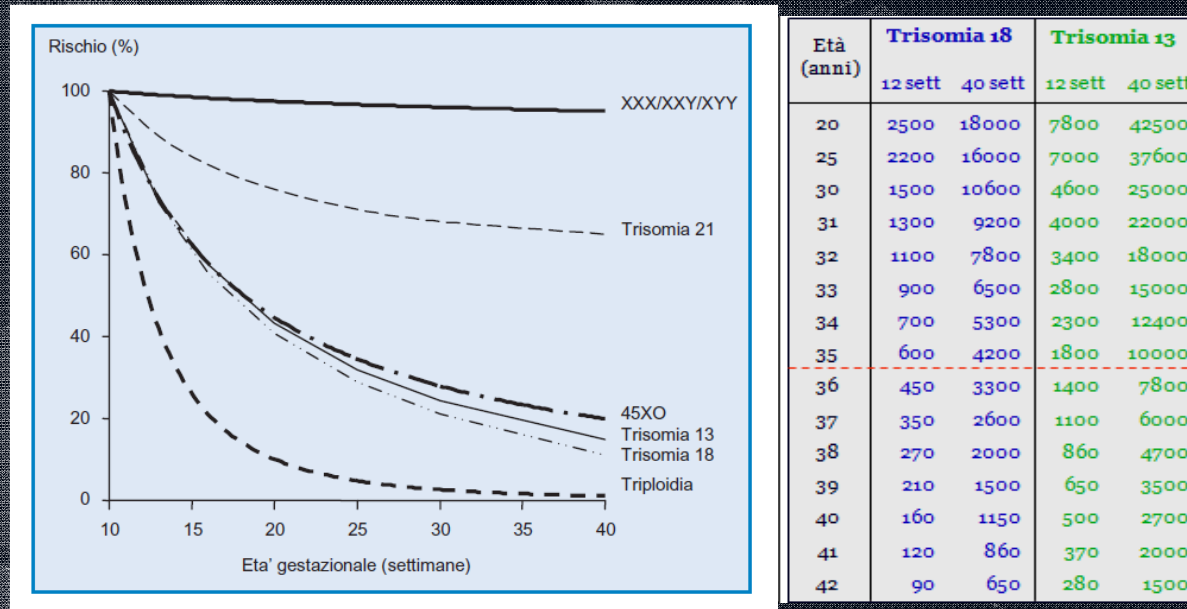
# Età materna



Rischio trisomie aumenta all'aumentare dell'età materna

Rischio per **SINDROME DI TURNER** e **TRIPLOIDIE** ➡ indipendente da età materna

# Epoca gestazionale



Il rischio di cromosomopatie diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale poiché l'incidenza di aborto spontaneo / morte endouterina è maggiore nei feti affetti da difetti cromosomici.

**TRISOMIA 18 e 13, SINDROME DI TURNER:** 80% tra 12 e 40 settimane

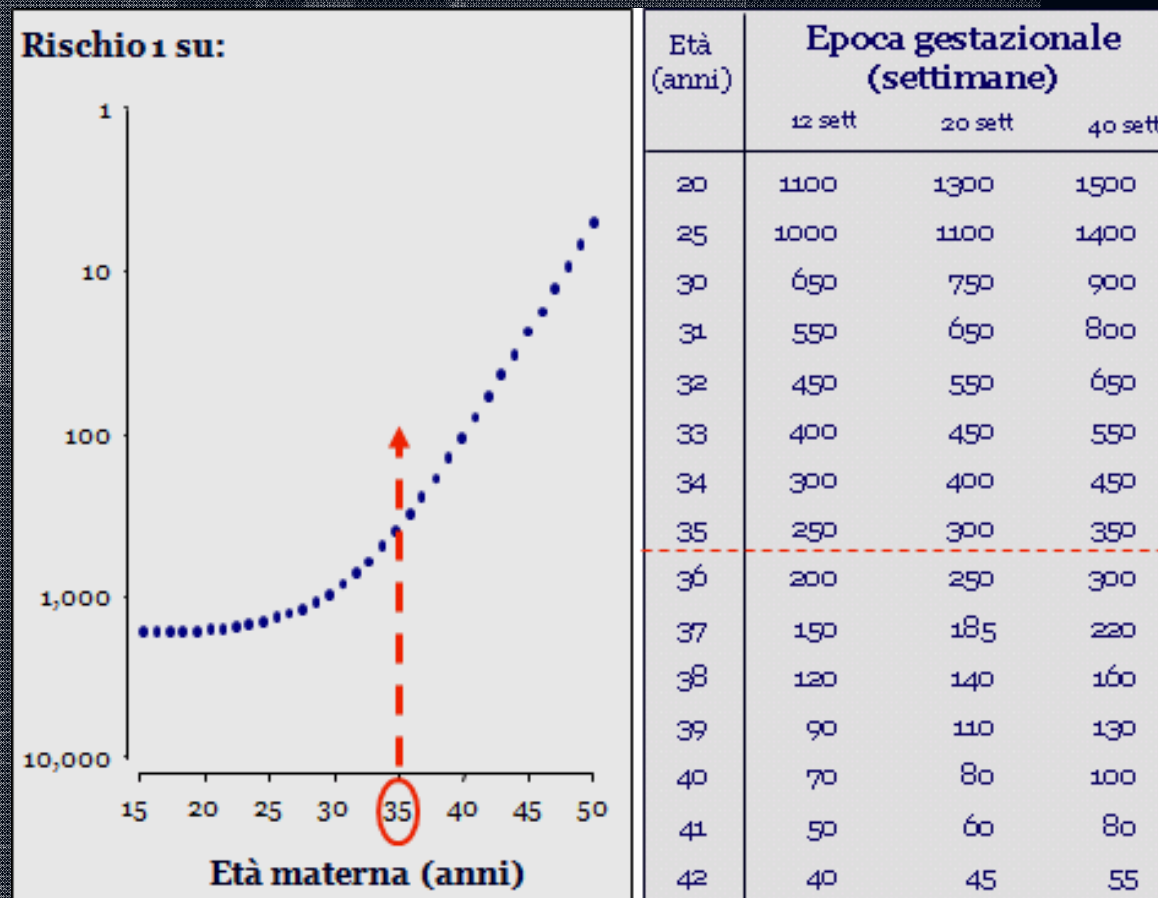
**TRIPLOIDIA:** prevalenza a 12 settimane è di circa 1 su 2000. Altamente letale.

**ANOMALIE CROMOSOMI SESSUALI** = feti euploidi



# Epoca gestazionale

TRISOMIA 21: **30%** aborto spontaneo /morte fetale tra 12 e 40 settimane

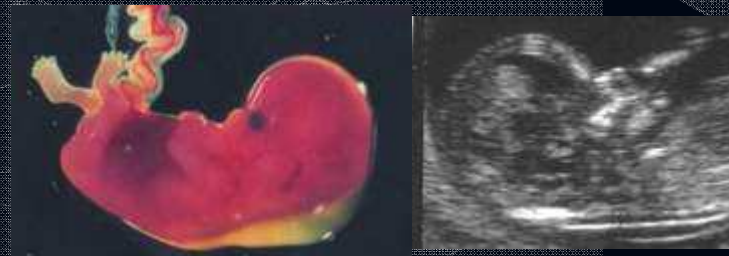


Metodo di screening	Sensibilità (%)
Età materna (MA)	30
MA e biochimica materna a 15-18 settimane	50-70
MA e translucenza nucale (NT) a 11-13 <sup>+6</sup> settimane	70-80
MA e NT fetale e free $\beta$ -hCG e PAPP-A sierica materna a 11-13 <sup>+6</sup> settimane	85-90
MA e NT fetale e osso nasale fetale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



# Translucenza nucale fetale

- Segno ecografico transitorio del primo trimestre, accumulo di fluido a livello della nuca fetale; indipendentemente dal fatto che sia settata o meno, confinata al collo o che ricopra interamente il corpo fetale
- Risoluzione durante il secondo trimestre. Può evolvere in edema nucale o igroma cistico
- Nel 75% dei feti con igroma cistico è presente un difetto cromosomico che nel 95% è sindrome di Turner
- L'edema nucale ha un' eziologia differente, un terzo dei feti ha un difetto cromosomico che nel 75% dei casi è rappresentato dalla trisomia 21 o 18
- Associazione con malformazioni cardio-vascolari, polmonari, displasie scheletriche, infezioni congenite, disordini metabolici ed ematologici. Feti con cariotipo normale hanno prognosi sfavorevole
- Molte delle proteine che compongono la matrice extracellulare vengono codificate da geni situati sui cromosomi 21, 18 o 13



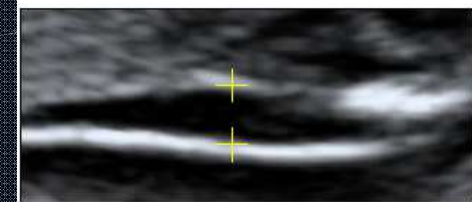


# Misurazione

- Epoca gestazionale:  $11^{+0}-13^{+6}$  sett
- CRL compreso tra **45 mm e 84 mm**

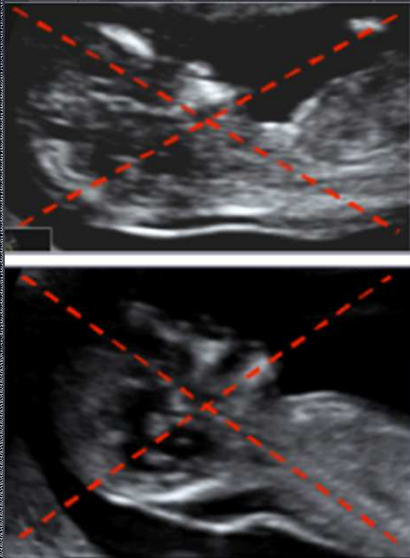


- Sezione sagittale, feto in posizione neutra
- Vanno incluse nell'immagine la testa fetale e la parte superiore del torace
- la misurazione deve essere effettuata sulla parte più ampia di translucenza, più di una misurazione, annotazione della maggiore
- I calipers vanno posizionati sulle linee che definiscono la translucenza
- ridurre il gain per evitare l'effetto di alone sfumato intorno alle linee con conseguente sottostima nella misurazione della NT





# Misurazione



IPERFLESSIONE → falsa riduzione della translucenza

IPERESTENSIONE → falso aumento della translucenza

# Epoca gestazionale



## ● 11 sett:

- Un metodo di screening richiede la disponibilità di un test diagnostico
- Il prelievo dei villi coriali eseguito prima delle 11 settimane è associato con una maggiore incidenza di difetti degli arti fetali
- Molte tra le anomalie strutturali fetali possono essere diagnosticate a partire dalle 11 settimane

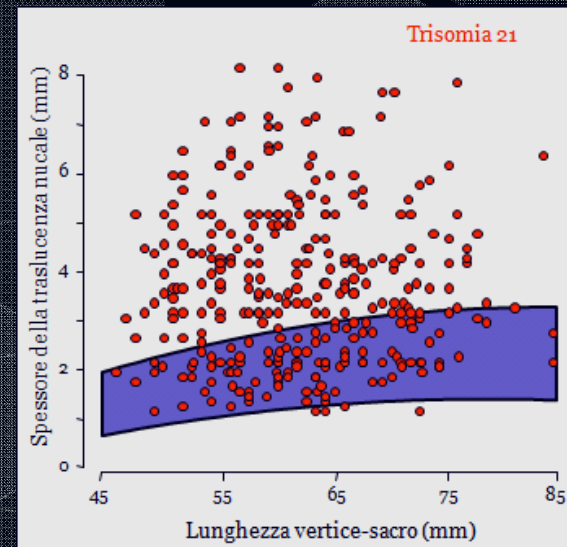
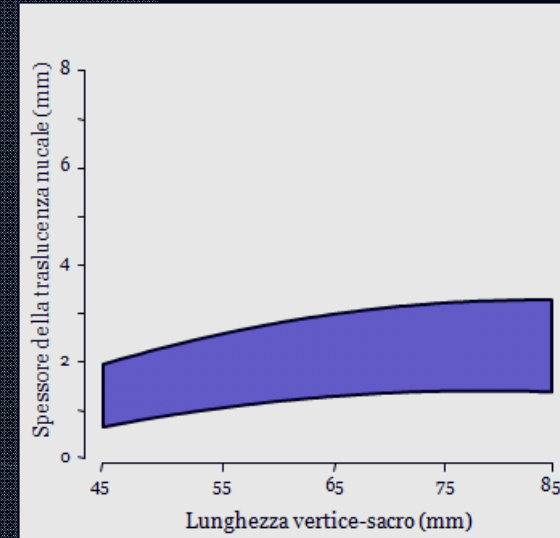
## ● 13 sett + 6 gg:

- Opzione di interruzione della gravidanza nel primo trimestre
- L'incidenza di translucenza nucale aumentata in feti



# Translucenza nucale

- Nei feti euploidi la NT aumenta col crescere della lunghezza vertice-sacro
- Nel 75-80% dei feti con trisomia 21 lo spessore della NT si colloca al di sopra del 95° percentile della distribuzione normale
- lo spessore della translucenza nucale ed età materna sono fattori indipendenti





# NT feti euploidi

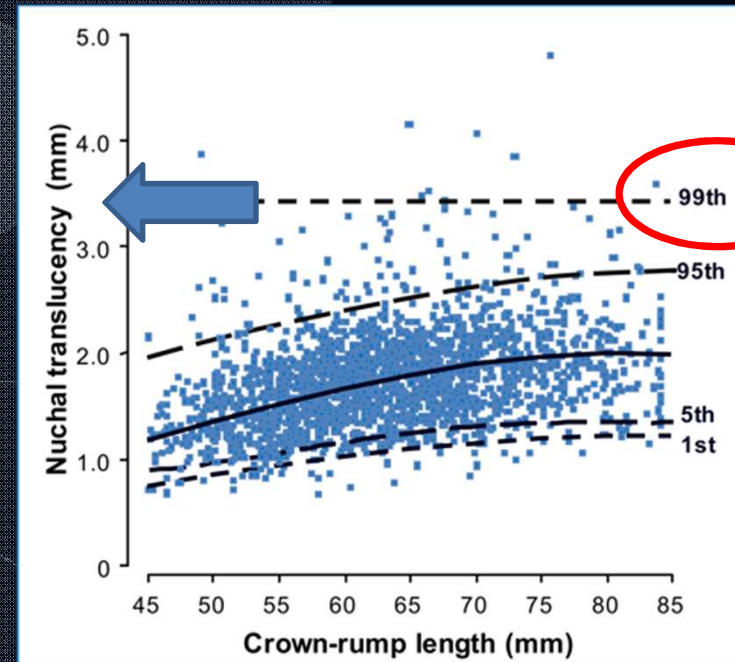
La mediana, il 1°, il 5° ed il 95° percentile aumentano col crescere della lunghezza vertice-sacro

Il 99° percentile è di circa 3.5 mm e la sua distribuzione non varia al variare della lunghezza vertice-sacro

La distribuzione della translucenza nucale fetale sembra essere il risultato dell'interazione tra due distribuzioni distinte:

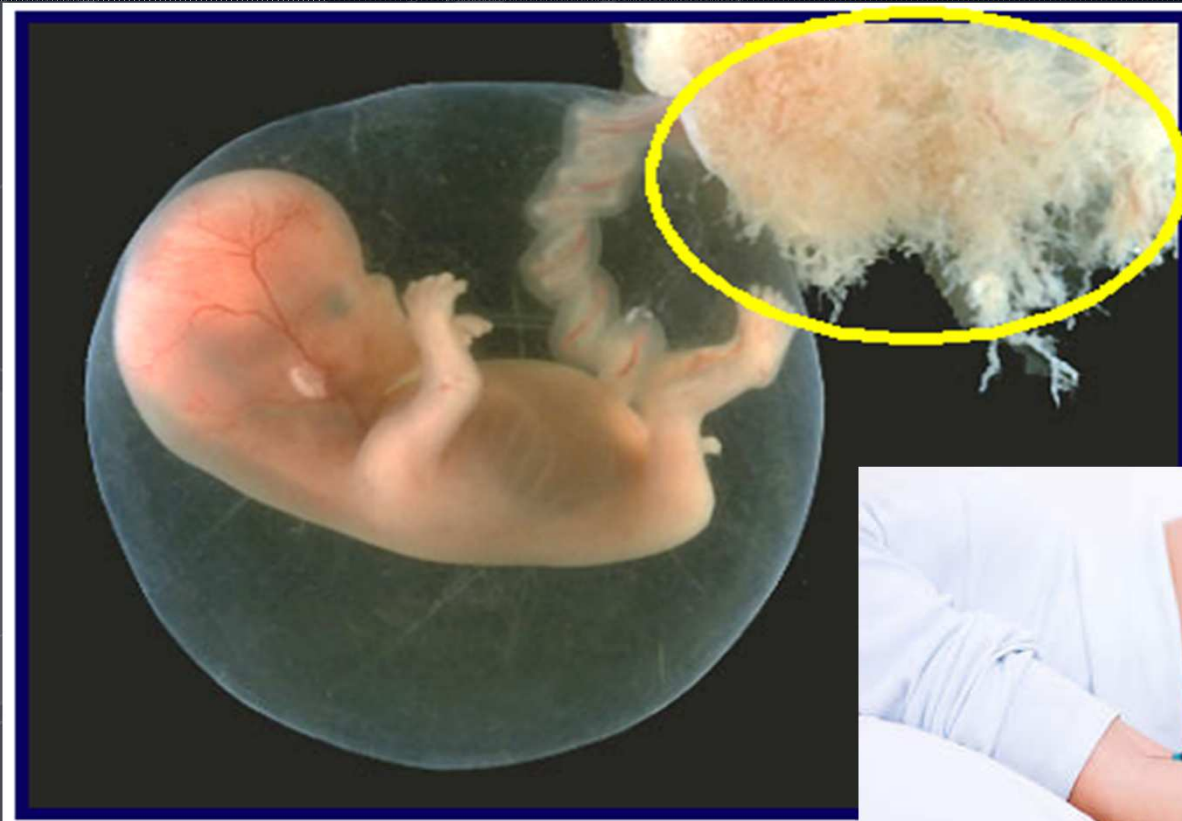
Una dipendente dalla lunghezza vertice-sacro

L'altra indipendente dalla lunghezza vertice-sacro





Translucenza nucale	Difetti cromosomici	Cariotipo normale		Vivo e in buona salute
		Morte fetale	Anomalie fetali maggiori	
<95° centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95°–99° centile	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5–4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5–5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5–6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%



# MARKER BIOCHIMICI



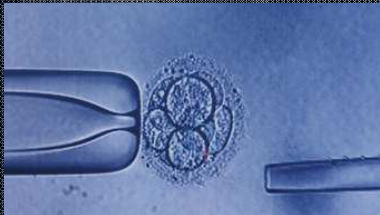
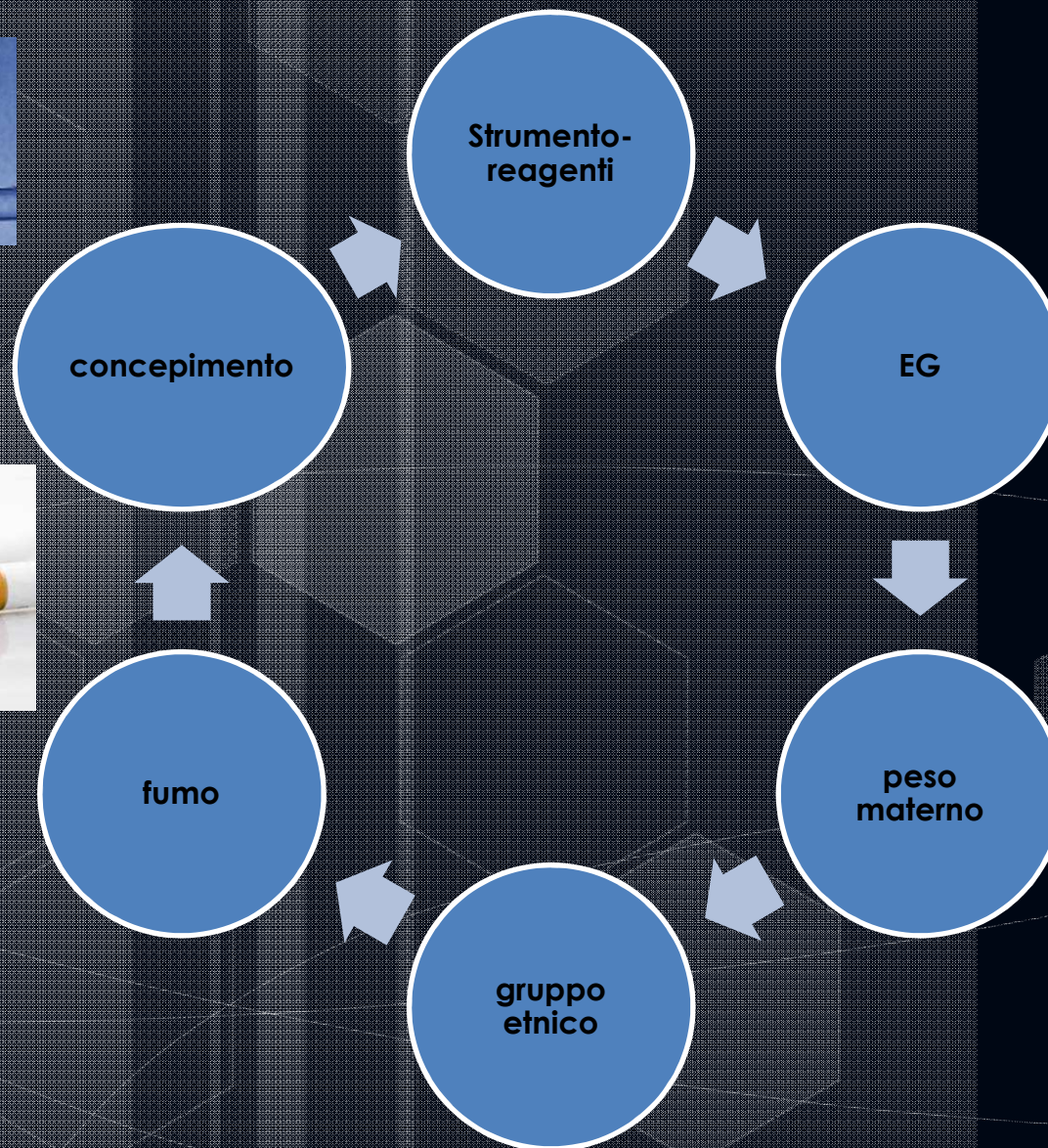
# Marker biochimici

- Le gravidanze trisomiche sono associate ad alterazione dei livelli circolanti materni di vari prodotti feto-placentari
- Lo screening nel primo trimestre di gravidanza basato sulla combinazione di età materna, NT fetale, FHR,  $\beta$ -hCG libera e PAPP-A nel siero materno permette di identificare circa il 90% dei casi affetti da trisomia 21 con una percentuale di falsi positivi del 3%

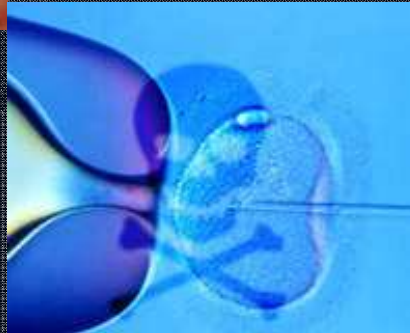
• TRISOMIA 21:  
PAPP A

beta-HCG PLASMATICO,

# Marker biochimici



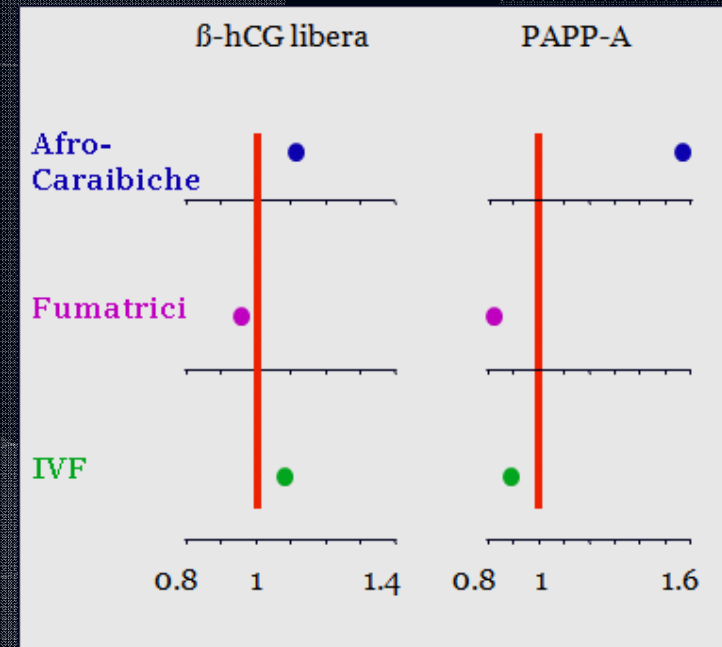




## Donne afro-caraibiche

valori sierici di **PAPP-A** risultano aumentati di circa il 60% rispetto a quelli riscontrati in donne caucasiche

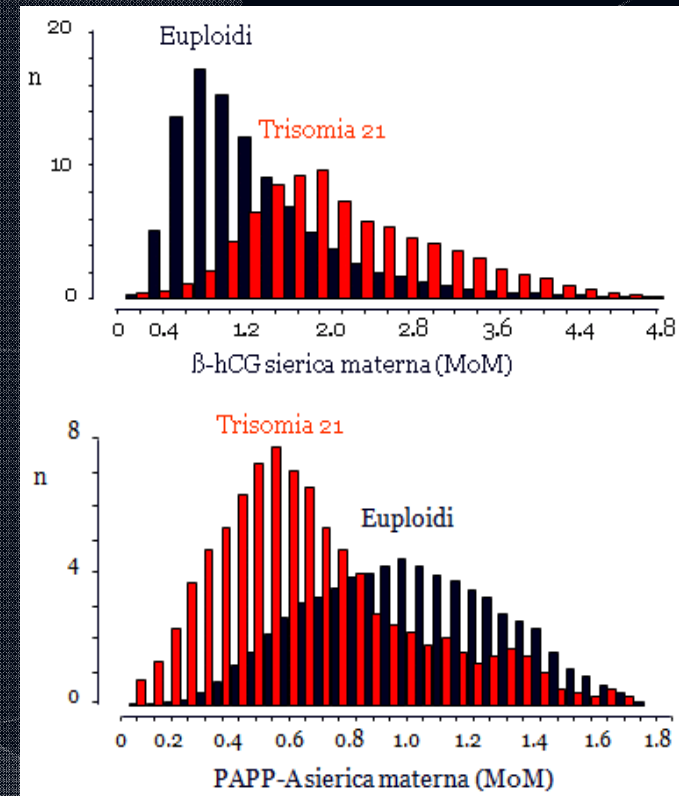
Fumatrici o gravidanze IVF  
livelli sierici di **PAPP-A** risultano diminuiti





# Marker biochimici: TRISOMIA 21

- livelli sierici materni di  $\beta$ -hCG libera sono raddoppiati
- Livelli sierici di PAPP-A dimezzati
- Uno screening per trisomia 21 basato su età materna e livelli sierici di  $\beta$ -hCG libera e PAPP-A produce i seguenti risultati in termini di efficacia:
  - Sensibilità 65%
  - Falsi positivi 5%





# Marker biochimici: TRISOMIA 21

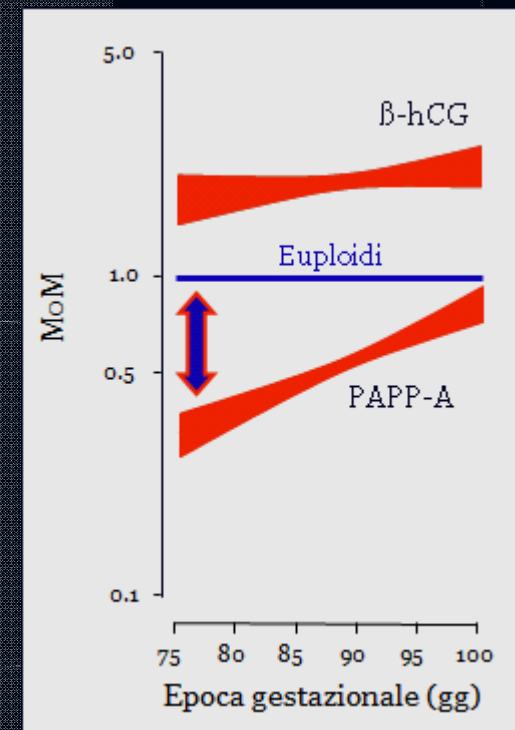
In gravidanze affette da trisomia 21 i livelli sierici materni di  **$\beta$ -hCG** libera sono più elevati rispetto a gravidanze normali e tale differenza risulta più accentuata a 13 piuttosto che a 11 settimane di gravidanza

Nella trisomia 21 i livelli sierici materni di **PAPP-A** sono ridotti rispetto a gravidanze normali e tale differenza è più marcata a 11 piuttosto che a 13 settimane di gravidanza

La differenza nei livelli di PAPP-A a 11 settimane in gravidanze affette rispetto ai casi euploidi è maggiore rispetto alla differenza in  $\beta$ -hCG libera a 13 settimane



**Maggior efficacia dello screening biochimico a 11 piuttosto che a 13 settimane di gravidanza**

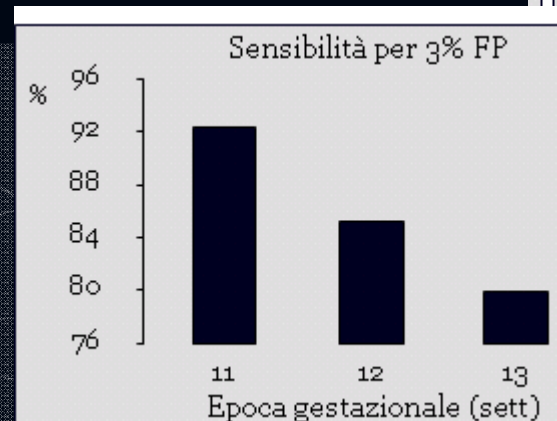
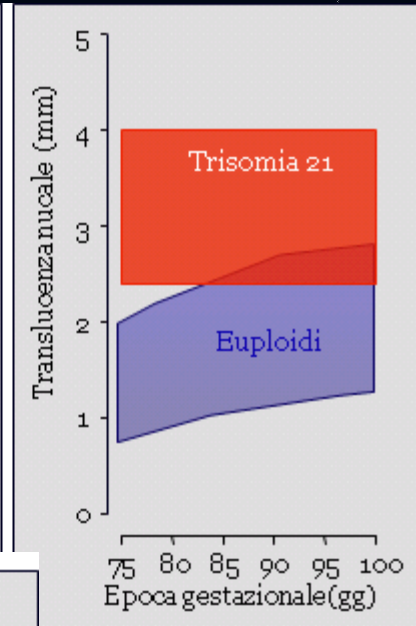


# TRISOMIA 21: NT

La differenza in NT fetale è più accentuata a 11 piuttosto che a 13 settimane



Maggior efficacia dello screening combinato ecografico e biochimico a 11 settimane rispetto che a 13 settimane

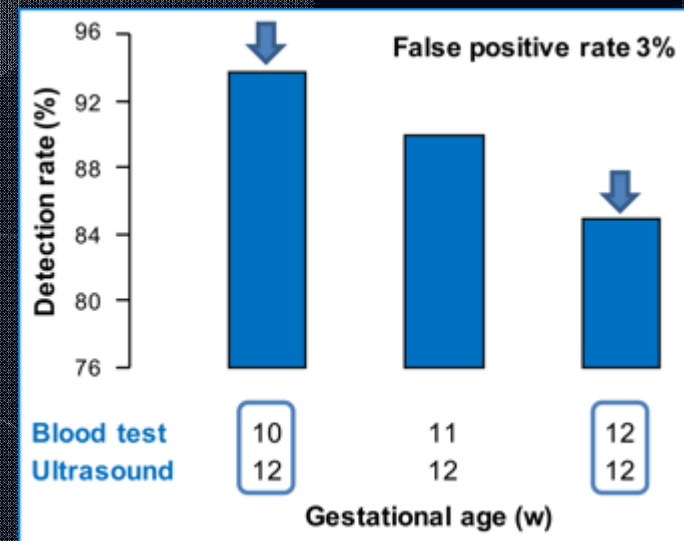




# Test combinato: epoca gestazionale

L'efficacia dello screening combinato è più alta a 11 rispetto alle 13 settimane ed è probabilmente ottimale a 10 settimane di gravidanza...**MA**

La possibilità di identificare, mediante esame ecografico, anomalie strutturali fetali risulta maggiore a 12 rispetto alle 11 settimane ed ancor più rispetto alle 10 settimane di gravidanza



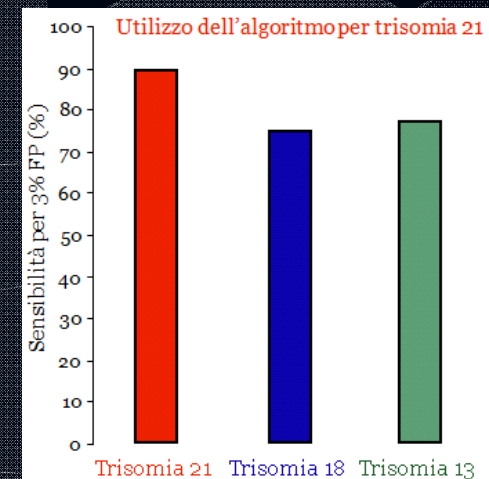
# Trisomie 18-13

A 11-13 settimane le prevalenze relative di trisomia 18 e 13 rispetto alla trisomia 21 sono, rispettivamente, di circa 1 a 2.5 e di 1 a 7

et  materna avanzata, NT fetale aumentata e bassi livelli di PAPP-A

Per una percentuale di falsi positivi del 3%, la sensibilit     del 90% nei confronti della trisomia 21, mentre risulta di circa il 75% per le trisomie 18 e 13

Et� (anni)	Rischio a 12 settimane		
	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
20	1100	2500	7800
25	1000	2200	7000
30	650	1500	4600
31	550	1300	4000
32	450	1100	3400
33	400	900	2800
34	300	700	2300
35	250	600	1800
36	200	450	1400
37	150	350	1100
38	120	270	860
39	90	210	650
40	70	160	500
41	50	120	370
42	40	90	280





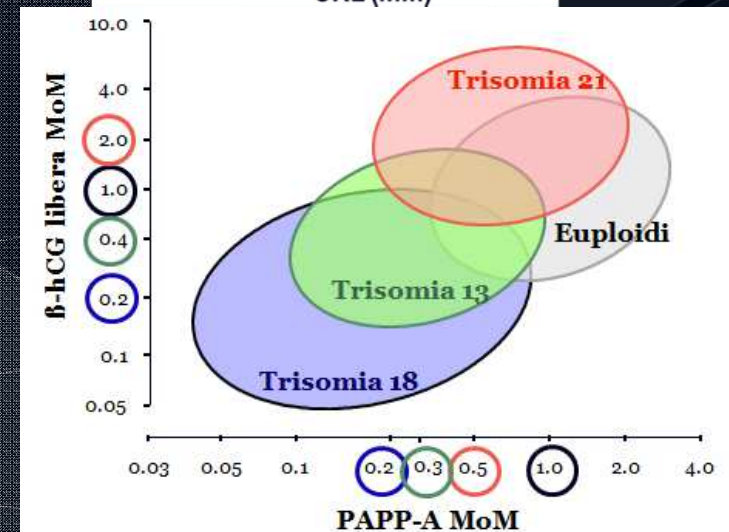
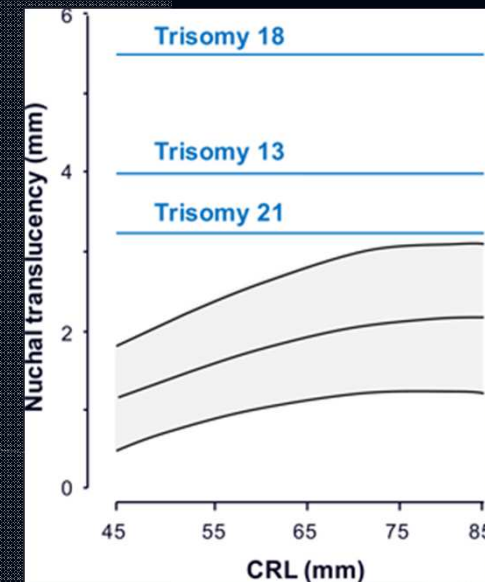
# Trisomie 18-13

Differenze tra la trisomia 21, 13 e 18

La **NT fetale è più alta** nelle trisomie 18 e 13 rispetto alla trisomia 21

I valori sierici materni di **PAPP-A** sono più bassi nelle trisomie 18 e 13 rispetto alla trisomia 21

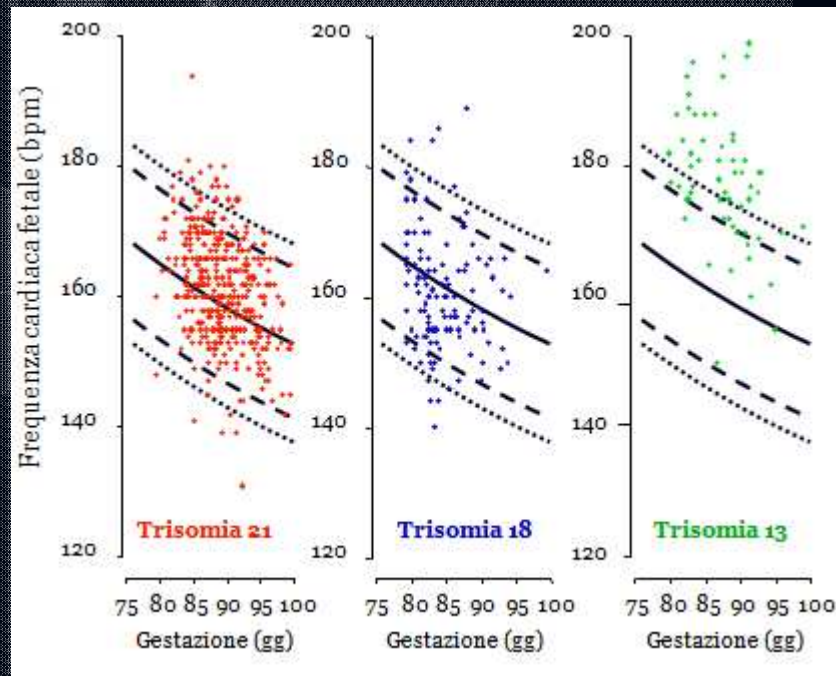
I valori sierici materni di  **$\beta$ -hCG libera** sono aumentati nella trisomia 21 mentre risultano ridotti nelle trisomie 18 e 13





# Trisomie 18-13

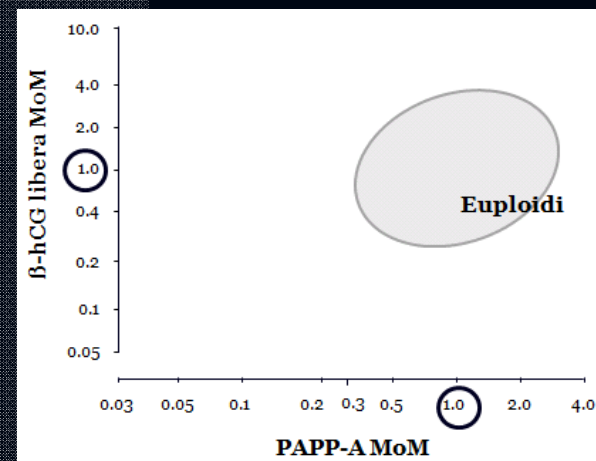
La frequenza cardiaca fetale è aumentata nella trisomia 13, ma non nelle trisomie 21 e 18.



L'utilizzo di algoritmi specifici per trisomia 18 e trisomia 13, insieme all'uso dell'algoritmo per trisomia 21, permette di aumentare la sensibilità per trisomia 18 e 13 dal 75% al 95%, con un minimo incremento della percentuale di falsi positivi dal 3% al 3.1%.

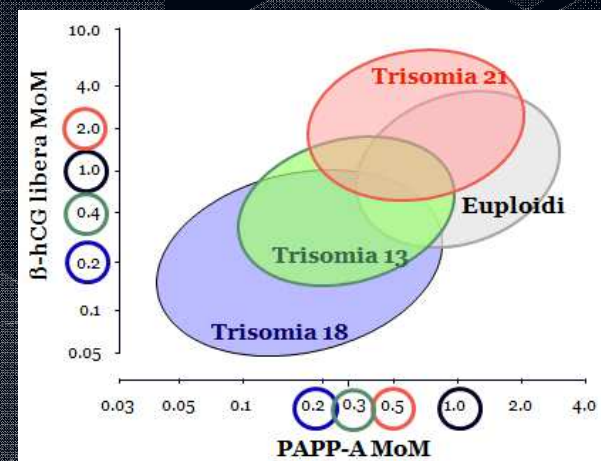


Gravidanze **euploidi**:  $\beta$ -hCG libera e PAPP-A corrispondono ad 1 multiplo della mediana (MoM)



In gravidanze **aneuploidi** i valori sono

	$\beta$ -hCG libera	PAPP-A
Trisomia 21	2.0	0.5
Trisomia 18	0.2	0.2
Trisomia 13	0.3	0.3
Turner	1.2	0.5
Triploidia		
Diginica	0.2	0.1
Diandrica	9.0	0.7





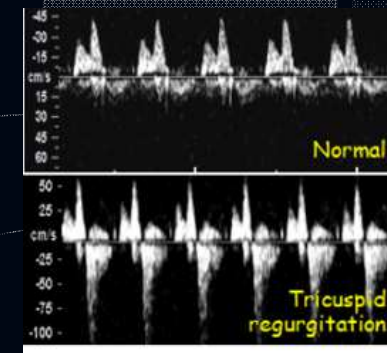
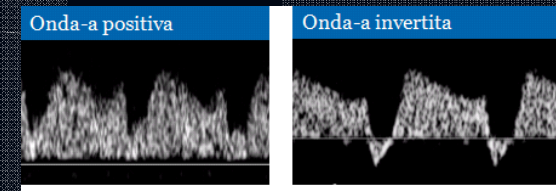
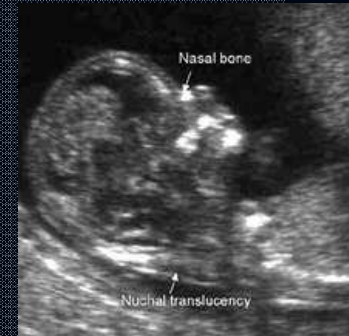
# NUOVI MARKERS ECOGRAFICI

- Osso nasale
- Flusso nel dotto venoso

Anomalie cromosomiche  
Cardiopatie congenite maggiori  
Morte endouterina del feto

- Flusso tricuspидale

Anomalie cromosomiche  
Cardiopatie congenite maggio





# Osso nasale

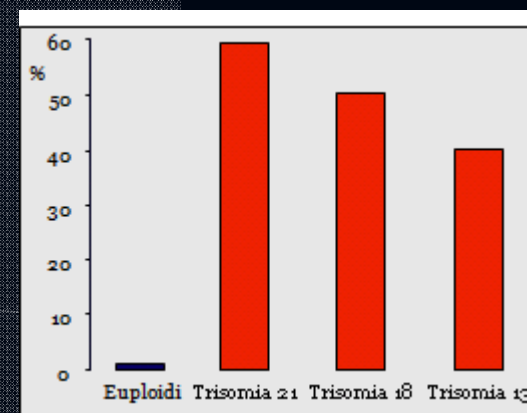
A 11-13 settimane l'osso nasale è assente in circa:

{	Feti euploidi	1-3%
	Feti con trisomia 21	60%
	Feti con trisomia 18	50%
	Feti con trisomia 13	40%

L'assenza dell'osso nasale è più comune se:

- L'epoca gestazionale è 11 piuttosto che 13 settimane
- La translucenza nucale fetale è elevata
- La madre è di origine Afro-Caraibica

migliora l'efficacia dello screening combinato  
la sensibilità dal 90% al **93%** con una riduzione della  
percentuale di falsi positivi dal 3% al 2.5%





# Osso nasale

- Scansione sagittale mediana del volto, angolo di circa 45° tra fascio d'insoniazione e asse longitudinale dell'osso nasale
- tre linee distinte al livello del naso fetale:
  - La linea superiore rappresenta la cute
  - Quella inferiore, che è più spessa ed ecogenica della cute sovrastante, rappresenta l'osso nasale
  - Una terza linea, per lo più in continuità con la cute ma ad un livello superiore, rappresenta la punta del naso
- L'osso nasale viene considerato presente se la sua ecogenicità è superiore a quella della cute sovrastante ed assente nel caso in cui non sia visualizzabile o la sua ecogenicità sia la stessa o inferiore rispetto a quella della cute
- Un'inclinazione della testa di circa 10° dalla linea mediana determina la scomparsa della punta del naso e la comparsa dell'osso mascellare come una struttura egocentrica localizzata tra l'osso nasale superiormente e la porzione anteriore del palato inferiormente.





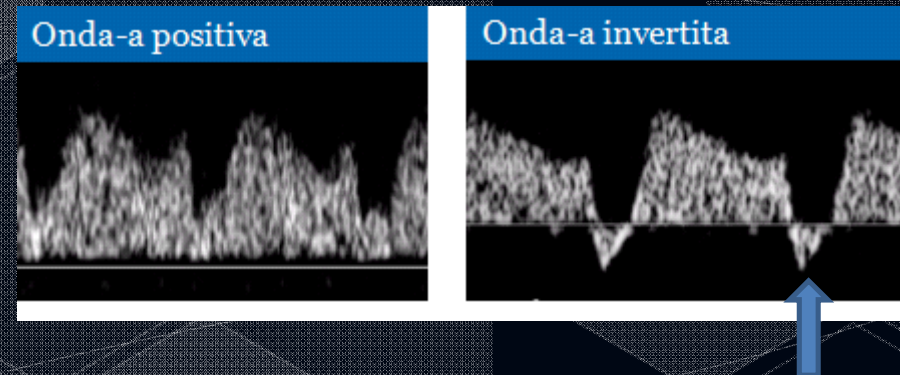


# Dotto venoso

Il Dotto venoso presenta una caratteristica onda trifasica ad elevata velocità durante la sistole (**onda S**) e la diastole (**onda D**) ventricolare ed un flusso anterogrado durante la contrazione atriale (**onda A**)

La valutazione qualitativa del flusso del dotto venoso è basata sulla presenza di un'onda-a:

- Positiva o assente (normale)
- Invertita (anormale)



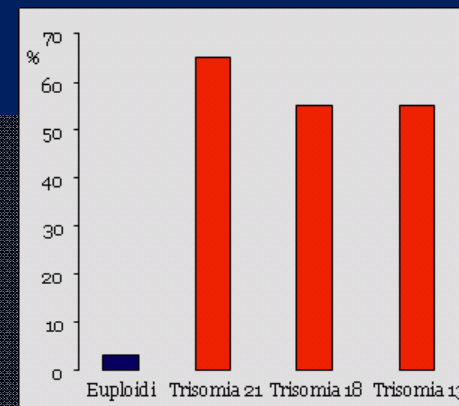
Durante il secondo e terzo trimestre la presenza di un'onda velocimetrica patologica, con onda A assente o invertita è segno di insufficienza cardiaca fetale



# Dotto venoso

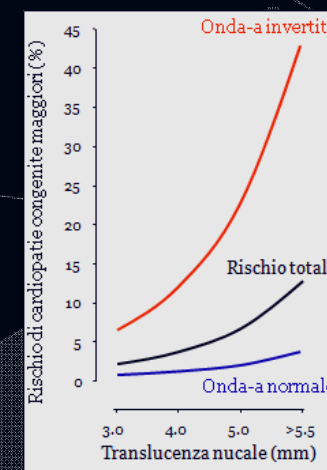
## Onda-a invertita

- A 11-13 settimane un'onda-a invertita si riscontra in:
- Feti euploidi 3%
- Feti con trisomia 21 65%
- Feti con trisomia 18 55%
- Feti con trisomia 13 55%



Un'onda-a invertita è più comune se:

- L'epoca gestazionale è 11 piuttosto che 13 settimane
- La translucenza nucale fetale è elevata
- La madre è di origine Afro-Caraibica



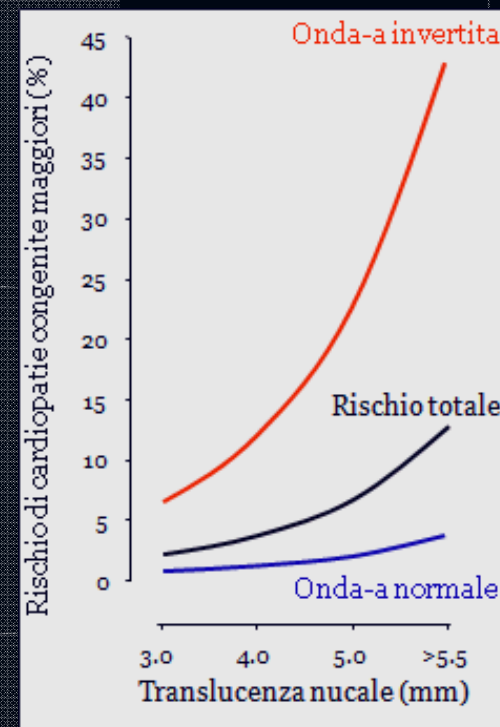
Un'onda-a invertita è associata con un rischio elevato per:

- Anomalie cromosomiche
- Cardiopatie congenite
- Morte fetale

La valutazione del dotto venoso migliora l'efficacia dello screening combinato, aumentano la sensibilità dal 90% al 95% con una riduzione della percentuale di falsi positivi dal 3% al 2.5%.  
Tuttavia, in circa l'80% dei casi in cui è presente un'onda-a invertita l'outcome della gravidanza è normale.

# Dotto venoso

- La prevalenza di cardiopatie congenite maggiori in feti euploidi è di circa 4 su 1000
- Il rischio di cardiopatie congenite maggiori aumenta con l'incremento della translucenza nucale
- Nei feti con aumento della translucenza nucale il rischio di cardiopatie congenite:
  - E' aumentato se l'onda-a nel dotto venoso è invertita





# Tecnica

Il feto dovrebbe essere in un momento di quiescenza

L'ingrandimento dell'immagine dovrebbe essere tale che solo il torace e l'addome fetale occupino l'intero schermo

Una sezione sagittale ventrale destra del tronco fetale dovrebbe essere ottenuta

L'utilizzo del Color-Doppler dovrebbe permettere la visualizzazione della vena ombelicale, del dotto venoso e del cuore fetale.

Il gate del Doppler pulsato dovrebbe essere di dimensioni contenute (0.5-1.0 mm) allo scopo di evitare il disturbo del segnale da parte dei vasi venosi adiacenti e dovrebbe essere posizionato sulla zona di aliasing corrispondente al dotto venoso

L'angolo di insonazione dovrebbe essere non superiore ai 30 gradi.

Il filtro di parete dovrebbe essere impostato su basse frequenze (50-70Hz) allo scopo di ottenere una più chiara visualizzazione dell'intera forma d'onda.

La velocità di scorrimento dovrebbe essere elevata (2-3 cm/s) in modo da facilitare la valutazione del flusso durante la fase di contrazione atriale (onda-a).



# Flusso tricuspидale

Il feto dovrebbe essere in un momento di quiescenza

L'ingrandimento dell'immagine dovrebbe essere tale che solo il torace fetale occupi l'intero schermo

Dovrebbe essere visualizzata una sezione apicale delle quattro camere cardiache

Utilizzo del Color-Doppler andrebbe evitato poichè risulta non attendibile per la diagnosi di rigurgito tricuspидale nel primo trimestre di gravidanza

Il gate del Doppler pulsato dovrebbe essere compreso tra 2.0 e 3.0 mm e va posizionato sulla valvola tricuspide

L'angolo di insonazione dovrebbe essere inferiore a 30 gradi rispetto alla direzione del setto inter-ventricolare

La valvola tricuspide potrebbe essere insufficiente in uno o più dei suoi lembi. Di conseguenza, il gate dovrebbe essere posizionato in almeno tre punti diversi, in modo da valutare il flusso tricuspидale nella sua completezza

La velocità di scorrimento dovrebbe essere elevata (2-3 cm/s) in modo da facilitare la valutazione del flusso tricuspидale



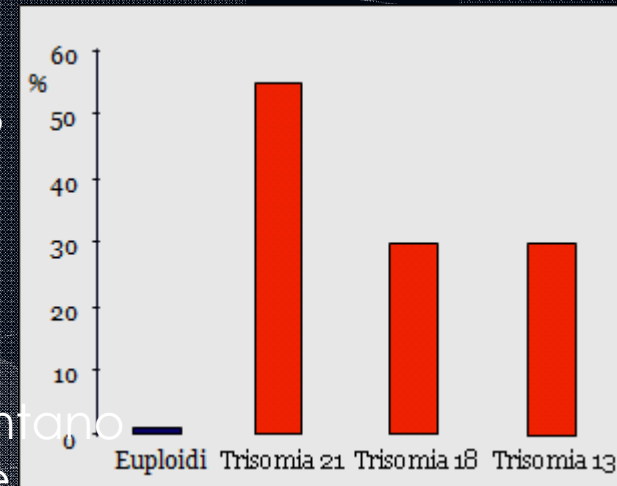
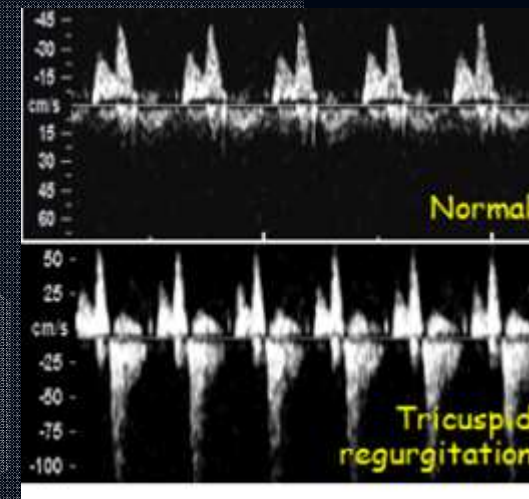
A 11-13 settimane si riscontra rigurgito tricuspidale in:

- Feti euploidi 1%
- Feti con trisomia 21 55%
- Feti con trisomia 18 30%
- Feti con trisomia 13 30%

Il rigurgito tricuspidale è più comune se:

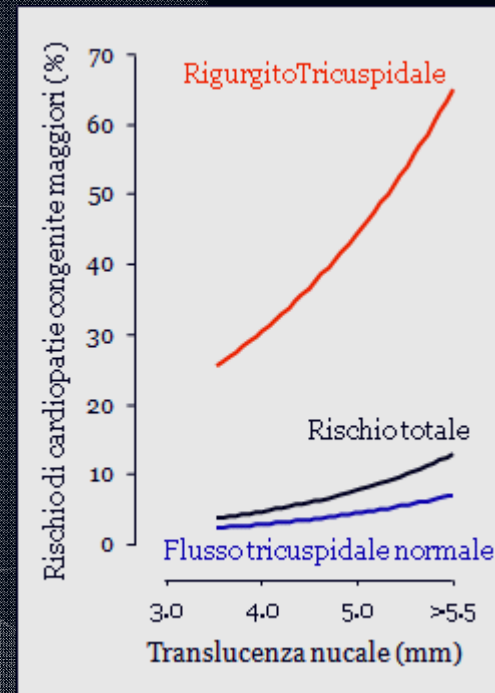
- L'epoca gestazionale è 11 piuttosto che 13 settimane.
- La translucenza nucale è aumentata

La valutazione del flusso tricuspidale migliora l'efficacia dello screening combinato, aumentando la sensibilità dal 90% al 95% con una riduzione della percentuale di falsi positivi dal 3% al 2.5%.





Se si ha rigurgito tricuspidale è importante eseguire un esame ecografico dettagliato del cuore fetale allo scopo di escludere cardiopatie congenite maggiori





# Gravidanza multipla

Lo screening combinato del primo trimestre ha una performance inferiore rispetto alla gravidanza singola

Sensibilità 89%, specificità 95%, 5,4 % falsi positivi

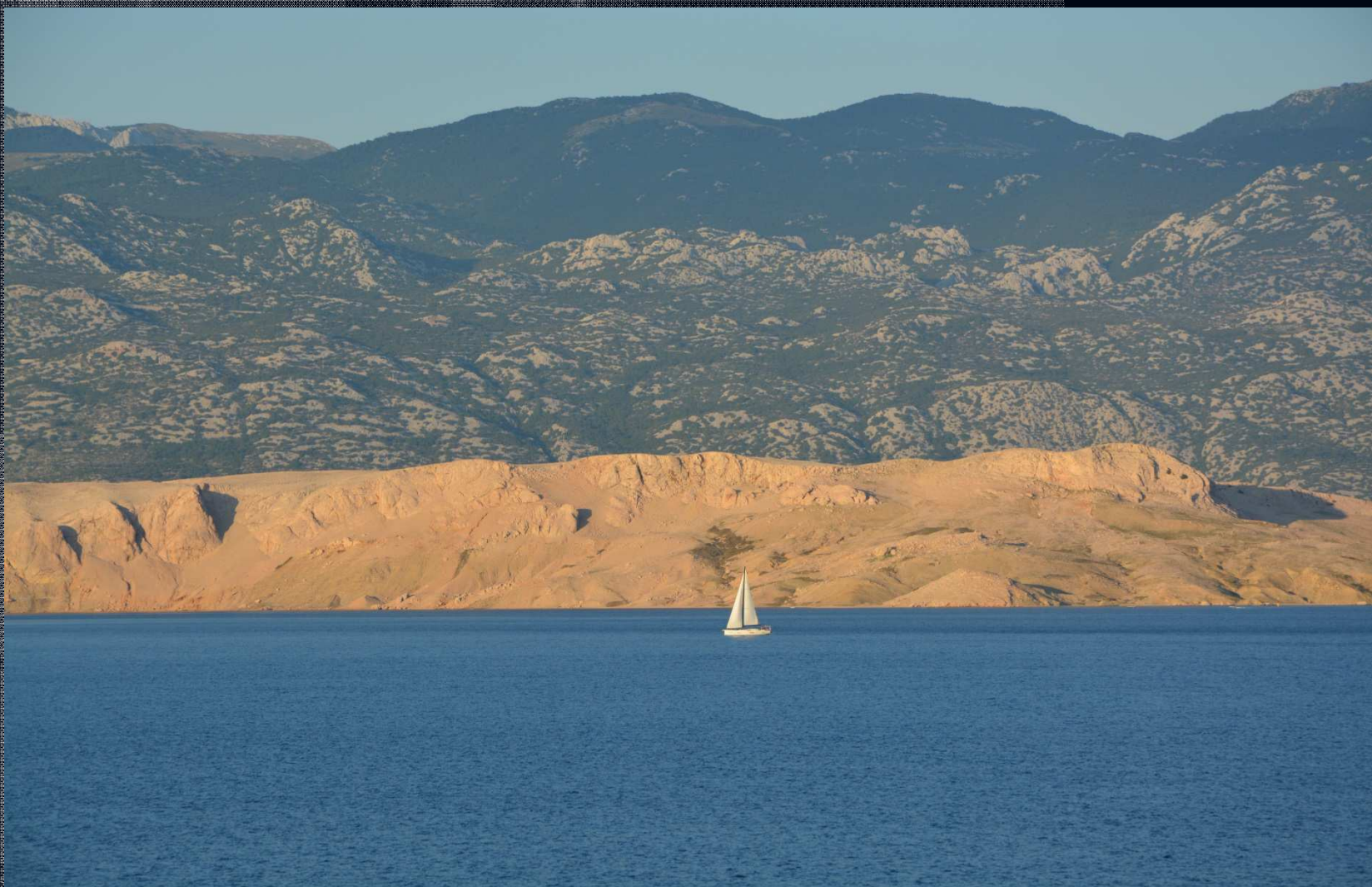
Difficile l'interpretazione della biochimica, ciascuna gemello contribuisce in parte variabile alla concentrazione degli analiti. MOM analiti aggiustati per gemellarità, tipo di gemellarità, concepimento

Nel Vanishing twin è sconsigliabile la biochimica (soprattutto dopo 8-9 settimane)

Gravidanza multifetale: sconsigliata la biochimica

Grav monocoriali, attenzione se discerpanza di translucenza nucale > 20%





*GRAZIE PER L'ATTENZIONE*