

LO SCREENING PRENATALE DELLA SDR. DI DOWN

dott. Fabio Chesani
dott. Daniele Ortolani



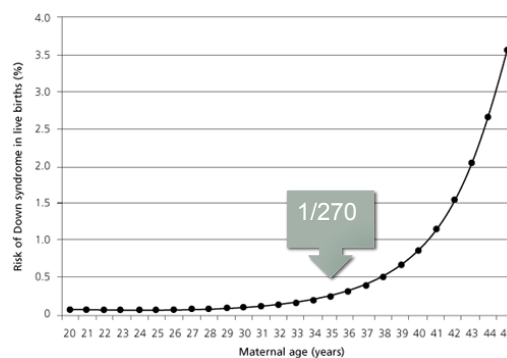
La premessa

- Screening e diagnostica invasiva dovrebbero essere disponibili entro la 20° settimana a tutte le donne, indipendentemente dall'età.

Evidenza di grado B
(basata su prove scientifiche LIMITATE o INCONSISTENTI)
www.guideline.gov - American College of Obstetricians and Gynecologist 2007

La premessa

- Sebbene l'età materna sia considerata fattore di rischio per la sdr. Di Down, solo il 20% dei bambini affetti dalla sindrome nasce da donne con più di 35 anni.



Copel JA, Bahado-Singh RO. Prenatal screening for Down's syndrome— a search for the family's values. *N Engl J Med.* 1999;341(7):521-522.

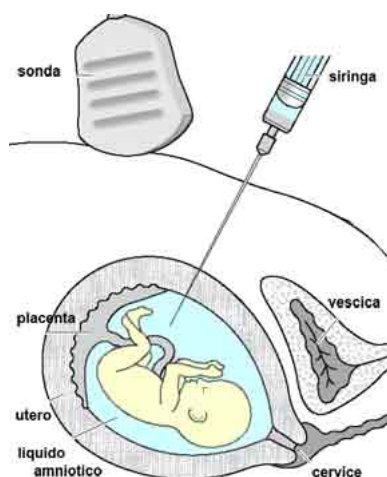
La diagnostica invasiva

La villocentesi



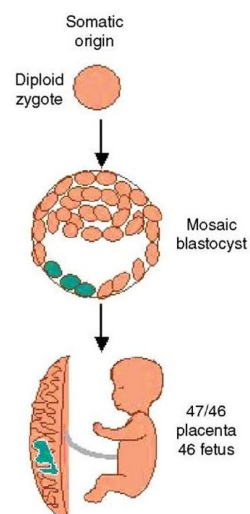
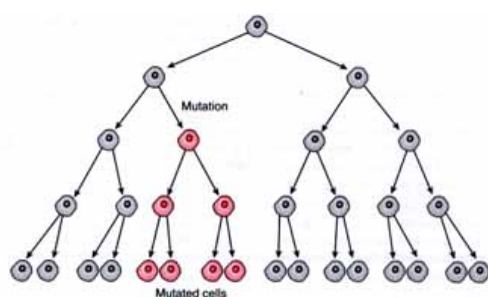
- Viene eseguita tra la 10° e la 13° settimana
- Ha un rischio di abortività del 0.6-4.6%
- **Sensibilità: 97.8%**
- Falsi-positivi: 1-2%

L'amniocentesi



- Viene eseguita tra la 16° e la 18° settimana
- Ha un rischio di abortività dell'1% (secondo altri studi 1/370)
- **Sensibilità: 99.4%**
- Falsi-positivi: 0.1-0.6%

Mosaicismo somatico



INDICAZIONI ALLA DIAGNOSI PRENATALE

(desunte dalle «Linee Guida per i test genetici» approvate dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie della Presidenza del Consiglio dei Ministri)

Le indicazioni per le indagini citogenetiche per anomalie cromosomiche fetali sono:

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

www.salute.gov

Villocentesi/Amniocentesi e consulenza
genetica dovrebbero essere offerti
a tutte le donne con
un elevato rischio di sdr. Di Down
calcolato dagli esami di screening
(evidenza di GRADO A)

I test di screening

Test di screening per la sindrome di Down

	NT 10-13 settimane ¹	hCG 10-12 settimane	PAPP-A 10-12 settimane	hCG 14-20 settimane	AFP 14-20 settimane	uE3 14-20 settimane	inibina A 14-20 settimane
NT	*						
Test combinato	*	*	*				
Doppio test				*	*		
Triplo test				*	*	*	
Quadruplo test				*	*	*	*
Test integrato sierologico			*	*	*	*	*
Test integrato	*		*	*	*	*	*
	primo trimestre			secondo trimestre			

LEGENDA
¹ si intendono sempre settimane complete

NT: translucenza nucale

hCG: gonadotropina corionica umana (totale o frazione beta libera)

PAPP-A: proteina plasmatica A associata alla gravidanza

AFP: alfafetoproteina

uE3: estriolo non coniugato

 SaPeRiDoc - Centro di documentazione online sulla salute perinatale e riproduttiva
 CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USI Modena
 Viale L.A. Muratori 201, 4100 Modena. Tel: 059.435200. Fax: 059.435222.
 www.saperidoc.it - e-mail: saperi@ausl.mo.it

Test di screening per la sindrome di Down

	NT 10-13 settimane ¹	hCG 10-12 settimane	PAPP-A 10-12 settimane	hCG 14-20 settimane	AFP 14-20 settimane	uE3 14-20 settimane	inibina A 14-20 settimane
NT	*						
Test combinato	*	*	*				
Doppio test				*	*		
Triplo test				*	*	*	
Quadruplo test				*	*	*	*
Test integrato sierologico			*	*	*	*	*
Test integrato	*		*	*	*	*	*
	primo trimestre			secondo trimestre			

LEGENDA
¹ si intendono sempre settimane complete

NT: translucenza nucale

hCG: gonadotropina corionica umana (totale o frazione beta libera)

PAPP-A: proteina plasmatica A associata alla gravidanza

AFP: alfafetoproteina

uE3: estriolo non coniugato

 SaPeRiDoc - Centro di documentazione online sulla salute perinatale e riproduttiva
 CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USI Modena
 Viale L.A. Muratori 201, 4100 Modena. Tel: 059.435200. Fax: 059.435222.
 www.saperidoc.it - e-mail: saperi@ausl.mo.it

La translucenza nucale



- Viene eseguita tra la 10° e la 13° settimana
- Va effettuata da operatori adeguatamente formati e con apparecchiature appropriate in centri dedicati (evidenza GRADO A)
- **Sensibilità: 70%**
- Falsi-positivi: 3.5-5%
- Una translucenza >3,5 mm, anche con cariotipo normale, è comunque associato a malformazioni e richiede approfondimenti ecografici durante il secondo trimestre (evidenza GRADO B)
- **Sconsigliata da sola come procedura di screening (evidenza GRADO A)**

Il test combinato

- E' ricavato dalla combinazione della translucenza nucale e il valore di hCG e PAPP-A (proteina plasmatica A associata alla gravidanza), correlata all'età materna
- **Sensibilità: 78.7-89%**
- Falsi-positivi: 3-5%

**E' IL TEST DI SCREENING RACCOMANDATO
NEL PRIMO TRIMESTRE
(grado di evidenza A)**

Test di screening per la sindrome di Down

	NT 10-13 settimane ¹	hCG 10-12 settimane	PAPP-A 10-12 settimane	hCG 14-20 settimane	AFP 14-20 settimane	uE3 14-20 settimane	inibina A 14-20 settimane
NT	*						
Test combinato	*	*	*				
Doppio test				*	*		
Triplo test				*	*	*	
Quadruplo test				*	*	*	*
Test integrato sierologico			*	*	*	*	*
Test integrato	*		*	*	*	*	*
	primo trimestre			secondo trimestre			

LEGENDA

¹ si intendono sempre settimane complete

NT: traslucenza nucale

hCG: gonadotropina corionica umana (totale o frazione beta libera)

PAPP-A: proteina plasmatica A associata alla gravidanza

AFP: alfafetoproteina

uE3: estriolo non coniugato

SaPeRiDoc - Centro di documentazione online sulla salute perinatale e riproduttiva
 CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL Modena
 Viale L.A. Muratori 201, 4100 Modena. Tel: 059.435200. Fax: 059.435222.
 www.saperidoc.it - e-mail: saperi@ausl.mo.it

Il triplo test

- **Sensibilità: 60-69%**
- Falsi-positivi: 5%

Il quadruplo test

- **Sensibilità: 67-81%**
- Falsi-positivi: 3-5%
- Quando lo screening viene proposto al II trimestre il quadruplo test è l'esame di scelta (evidenza GRADO A)

Questi test correlano i valori plasmatici all'età della donna, la razza, il peso e l'eventuale presenza di diabete

Test di screening per la sindrome di Down

	NT 10-13 settimane ¹	hCG 10-12 settimane	PAPP-A 10-12 settimane	hCG 14-20 settimane	AFP 14-20 settimane	uE3 14-20 settimane	inibina A 14-20 settimane
NT	*						
Test combinato	*	*	*				
Doppio test				*	*		
Triplio test				*	*	*	
Quadruplo test				*	*	*	*
Test integrato sierologico			*	*	*	*	*
Test integrato	*		*	*	*	*	*
	primo trimestre			secondo trimestre			

LEGENDA

¹ si intendono sempre settimane complete
 NT: traslucenza nucale
 hCG: gonadotropina corionica umana (totale o frazione beta libera)
 PAPP-A: proteina plasmatica A associata alla gravidanza
 AFP: alfafetoproteina
 uE3: estriolo non coniugato

SaPeRiDoc - Centro di documentazione online sulla salute perinatale e riproduttiva
 CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL Modena
 Viale L.A. Muratori 201, 4100 Modena. Tel: 059.435200. Fax: 059.435222.
 www.saperidoc.it - e-mail: saperi@ausl.mo.it

Il test integrato

- **Sensibilità: 94-96%**
- Falsi-positivi: 3-5%
- Il test integrato ha una maggiore sensibilità e un minor numero di falsi positivi rispetto al solo screening del primo trimestre (evidenza GRADO B)

Il test integrato sierologico

- **Sensibilità: 85-88%**
- Falsi-positivi: 3-5%
- Il test integrato sierologico è una buona alternativa quando non è disponibile o misurabile la NT (evidenza GRADO B)

Esame	Descrizione	Detection rate %	Falsi positivi %
TEST COMBINATO	hCG+PAPP-A (10/12 sett)+ NT (10/13 sett)	78,7-89	3-5
TRIPLO TEST	hCG+AFP+uE3 (14/20 sett)	60-69	5
QUADRUPLO TEST	hCG+AFP+uE3+inibina A (14/20 sett)	67-81	3-5
TEST INTEGRATO	NT (10/13 sett) + PAPP-A (10/12 sett) +Quadruplo test	94-96	3-5
TETS INTEGRATO SIEROLOGICO	PAPP-A (10/12 sett) +Quadruplo test	85-88	3-5

Riassumendo...

- Allo stato attuale il **test integrato** è il test di screening raccomandato, il test integrato sierologico è un'alternativa quando non è misurabile la NT.
- Se la donna preferisce eseguire le indagini in un'unica fase è raccomandato il **test combinato** nel I trimestre o il **quadruplo test** se giunge all'osservazione del medico durante il II trimestre.
- Nessuno test di screening è in grado di identificare tutti i feti affetti da sdr. di Down, per questo a tutte le donne che lo desiderano dovrebbe essere data la possibilità di procedere direttamente a test invasivi.

Riassumendo...

- Bitest, tritest, translucenza nucale presi singolarmente andrebbero **SEMPRE SCONSIGLIATI** perché hanno una minore sensibilità e un più alto tasso di falsi positivi
- La valutazione della presenza/assenza dell'osso nasale nel primo trimestre, anche associata alla misurazione della NT, non ha ancora fornito dati certi, anche se lo studio FASTER ne ha calcolato una sensibilità del 9%, considerandolo quindi inutile

Obstet Gynecol. 2004 Dec;104(6):1222-8.
First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population.
Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, Dugoff L, Craig SD, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, D'Alton ME; FASTER Research Consortium.

Gravidanze gemellari

- Gli screening ematochimici e tramite NT sono possibili anche nelle gravidanze gemellari, ma presentano una minore accuratezza rispetto a quando svolti nelle normali gravidanze (evidenza GRADO B)

Possiamo accontentarci di un
Detection Rate dell'89%
con un 3% di falsi positivi?

Popolazione: 1.000.000 di gravidanze
Incidenza della sdr di Down: 1:800

	Down	Sani
+	1.112	30.000
-	138	968.750
	1.250	998.750

Supponendo una mortalità per amniocentesi dell'1% avremmo 300 aborti provocati

Solo 1 feto su 27 risultati positivi è veramente affetto da sdr. di Down

Specificità: $968.750/998.750 = 97\%$

VPN: $968.750/(968.750+138) = 99,9\%$

VPP: $1.112/(30.000+1.112) = 3,6\%$

Efficacia dei test di screening per la S. di Down con cut-off di rischio 1:250

Età materna associata a:	DR (%)	Falsi positivi (%)	OAPR	FDD/FP
Test integrato	90	2.8	1:14	9.0
Test integrato sierologico	88	3.4	1:20	6.2
Quadruplo test	84	5.7	1:30	4.2
Test combinato	83	5.0	1:27	4.7
Triplo test	81	6.9	1:38	3.3

LEGENDA:

DR (detection rate): la proporzione di donne con feto affetto che risultano positive al test.

Falsi positivi: la proporzione di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

OAPR (odds of being affected with positive result): il rapporto delle probabilità di feto affetto rispetto a quella di feto non affetto con test positivo: veri positivi/falsi positivi.

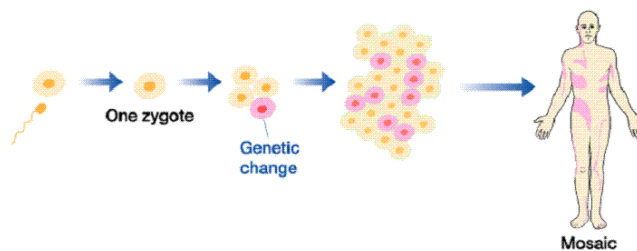
FDD/FP: numero di feto con S. di Down diagnosticati per ogni feto sano perso.

Modificato da: Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11)

SaPeRiDoc - Centro di documentazione online sulla salute perinatale e riproduttiva
 CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL Modena
 Viale L.A. Muratori 201, 4100 Modena. Tel: 059.435200. Fax: 059.435222.
 www.saperidoc.it - e-mail: saperi@ausl.mo.it

Ulteriori criticità...

- La sdr. di Down può presentare un'ampia variabilità nella gravità del ritardo mentale e delle malformazioni coesistenti. Nessun esame prenatale (né invasivo, né non invasivo) può predire la gravità di queste manifestazioni.
- Alcune malformazioni correlate alla sindrome causano un aborto spontaneo, quindi una diagnosi troppo precoce potrebbe tradursi in un aumento di inutili IVG



Screening dei difetti del tubo neurale

- Alle donne che decidono di accedere al solo screening del primo trimestre dovrebbe comunque essere offerto un dosaggio dell'AFP sierica nel secondo trimestre, come screening per i difetti del tubo neurale (evidenza GRADO A)

Il counselling

Il senso della diagnosi prenatale

- La diagnosi prenatale non permette alcuni tipo di trattamento per evitare o ridurre gli effetti della sdr. di Down
- La diagnosi prenatale permette alle donne che **ADEGUATAMENTE INFORMATE** la richiedono di:
 - Essere preparate al momento del parto
 - Decidere per una IVG

L'informazione alla paziente

Un piccolo studio condotto negli UK e pubblicato nel 2003 ha riportato che in un questionario somministrato dopo una consulenza prenatale in un centro che offre routinariamente lo screening sierologico per la sdr. di Down:

- Solo il 38% delle donne era consapevole di sottoporsi a un test di screening per la sdr. Di Down
- Solo il 13% delle donne era consapevole che circa il 5% di esse (1 su 20) verranno richiamate per ulteriori approfondimenti per test positivo
- Solo il 32% delle donne era consapevole che la maggior parte dei test con esito positivo avranno bambini sani
- Solo il 36% delle donne era consapevole che un test negativo non garantiva la nascita di un figlio sano

Smith DK, Shaw RW, Marteau TM. *Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice*. BMJ. 1994 Sep 24;309(6957):776.

Bibliografia

- CL Anderson, CEL Brown. *Fetal Chromosomal abnormalities: antenatal screening and diagnosis*. American Family Physician. 2009; 79(2)
- *Antenatal Care: Routine care for the healthy pregnant woman*. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press; 2008 Mar. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance
- *ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities*. Obstet Gynecol. 2007 Jan;109(1):217-27.
- Wald NJ et al. *First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS)*. Health Technol Assess 2003;7(11)
- AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality. www.guideline.gov
- *Antenatal screening for Down's syndrome: generic protocol*. www.thecochranelibrary.com
- Centro di Documentazione sulla Salute perinatale e Riproduttiva. www.saperidoc.it
- Società Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno-Fetale. www.ilfeto.it

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**