



Diagnosi prenatale: lo screening per la sindrome di Down

Verranno fornite qui di seguito notizie precise e complete su tutti gli esami disponibili.

Al di là di ogni considerazione etica che lascio alla coscienza di ciascuna coppia, lo scopo della diagnosi prenatale è individuare il feto affetto da patologie cromosomiche, il prima possibile, al fine di poter interrompere la gravidanza. Le patologie cromosomiche più frequenti e conosciute sono: la sindrome di Down o trisomia 21 (mongolismo), caratterizzata dalla presenza di tre cromosomi 21, la trisomia 18 e la trisomia 13, meno conosciute perché l'esito è l'aborto spontaneo o la morte del bambino in utero o poco dopo la nascita.

Per la sindrome di Down il rischio aumenta con l'aumentare dell'età della madre:

RISCHIO DOWN IN BASE ETA (colonna di sinistra anni compiuti; colonna di destra rischio di Down):

Ad esempio a 25 anni : 1 caso di Down ogni 1376 neonati non affetti, a 48 anni 1 Down ogni 13 non affetti.

25aa	1376	31aa	848	37aa	270	43aa	56
26aa	1317	32aa	734	38aa	212	44aa	42
27aa	1245	33aa	623	39aa	164	45aa	31
28aa	1161	34aa	518	40aa	126	46aa	24
29aa	1065	35aa	424	41aa	97	47aa	17
30aa	960	36aa	341	42aa	73	48aa	13

Il rischio illustrato in questa tabella è generico ed è ricavato da statistiche ricavate da tutte le donne di una data età. L'unico modo sicuro al 100% per sapere se il feto ha un corredo cromosomico normale è quello di ottenere materiale mediante amniocentesi o prelievo dei villi coriali e determinarne il cariotipo (test invasivo).

Ovviamente questi due esami invasivi comportano un rischio di abortire il feto, anche se è sano, per complicazione della metodica: un aborto accidentale ogni 125 amniocentesi e un aborto accidentale ogni 100 prelievi per i villi coriali. Occorre quindi trovare un modo affidabile per decidere se sottoporsi o meno a queste metodiche invasive.

Decidere in base alla sola età è poco sicuro e pericoloso: se ad esempio scegliamo il limite dei 35 anni compiuti al momento del concepimento per fare un test invasivo, individueremo soltanto il 25% dei feti Down, in quanto il rimanente 75% si verifica in donne che hanno meno di 35 anni, ed esporremo al rischio di essere abortiti un elevato numero di feti non affetti.

Il criterio più sicuro ed efficace per decidere se eseguire un test invasivo è invece quello di usare un test di screening. Un test di screening non dà di per sé una risposta assolutamente certa, ma ci aiuta a precisare meglio la stima del rischio.

Infatti grazie al test di screening il rischio generico derivato dalla sola età viene modificato grazie ad alcune misure del feto rilevate in ecografia (diametro biparietale, lunghezza del femore, spessore della translucenza nucale) e grazie ad alcuni marcatori biochimici misurati in un campione di sangue della madre. Si ottiene così un rischio ricalcolato o modificato, personalizzato per quello specifico feto. Quando tale rischio ricalcolato supera una certa soglia si consiglia di eseguire un test invasivo. E questa soglia viene fissata in modo da avere la massima precisione dell'esame nell'individuare i feti Down con il minimo degli aborti provocati dalle tecniche invasive.

Concludendo qualsiasi donna può sottoporsi ad uno dei test di screening di diagnosi prenatale qui di seguito elencati senza più considerare la sua età. Potrebbe dunque succedere che ad una donna di 23 anni venga proposto un test invasivo come l'amniocentesi in base alla ecografia e ai marcatori del sangue, mentre al contrario una 42enne potrebbe sentirsi consigliare di non fare alcun esame invasivo. A questo proposito è molto importante comprendere che se si accetta di fare un test di screening non invasivo, qualunque esso sia, si eviterà l'aborto di un bambino sano per colpa del test invasivo, ma esiste la possibilità di FALSO NEGATIVO, cioè che nonostante l'esame ci rassicuri potrebbe poi nascere comunque un bambino Down, e questa possibilità, per quanto minima, va accettata.

Vediamo ora in dettaglio quali sono gli esami disponibili. Alcuni esami vengono eseguiti in studio altri presso la Clinica Città di Bra, altri presso l'Ospedale S. Anna di Torino.

Useremo i seguenti termini:

DR (detection rate o SENSIBILITA'): percentuale dei casi di s. di Down che la metodica riesce a trovare su tutti i casi di s. di Down presenti nella popolazione sottoposta a screening,

FP % (false positive rate o ASPECIFICITA'): percentuale di esami risultati positivi nella popolazione sottoposta a screening, e quindi la probabilità di dover eseguire un test invasivo successivo

OAPR= probabilità che il feto sia davvero Down se il test dà esito positivo

OANR= probabilità il neonato sia Down anche se il test ha dato esito negativo (Sono i FALSI NEGATIVI)

Cut-off= il livello di rischio ritenuto sufficiente per proporre l'esame diagnostico, che nel nostro caso "deve" corrispondere al rischio della donna di 35 anni.

RESPONSABILE CLINICO DEL CENTRO DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA
DELLA CASA DI CURA CITTÀ DI BRA

STUDI: VIA MARCONI 9 12042 BRA (CN)

VIA COTTOLONGO 135 10048 VINOVO (TO)

C/O CLINICA FORNACA C.SO VITTORIO EMANUELE II 91 10100 TORINO

TELEFONI: PER APPUNTAMENTO 3397136548 PER URGENZE 335 6048731

WEB: www.mossotto.it E-mail: info@mossotto.it drossotto@tiscalinet.it

1) TRITEST O TEST DI WALD

(dati statistici laboratorio S. Anna To al 12/2003 su 120.000 casi):

DR 81%, FP 7.6%, OAPR 1:44, OANR 1:2287, Cut Off 1:350 a termine (che corrisponde a 1/250 al II trimestre)

L'esame viene eseguito a 16 settimane : ecografia per misurare il rapporto testa/femore + prelievo di sangue per misurare AFP, uE3, hCG). La data dell'esame viene stabilita in base alle misure dell'eco delle 12 settimane; il risultato viene fornito il lunedì o il martedì successivo in modo che una eventuale amniocentesi viene eseguita il mercoledì successivo (a 17 settimane).

L'esame può risultare negativo cioè rassicurante nel 92,4% dei casi, in tal caso non si esegue nessun altro esame; occorre comunque accettare il rischio che l'esame sia sbagliato e che nasca comunque un bambino down in un caso ogni 2.287 (Falso negativo). La seconda possibilità è che invece l'esame risulti positivo, cioè ponga un dubbio che il feto sia down. Questo capita complessivamente nel 7.6% dei casi, e più precisamente nel 4% dei casi sotto i 27 aa, nel 7% dei casi tra i 27 e i 35 anni, nel 25% dei casi sopra i 35 anni. Quando il test è positivo si esegue una amniocentesi accettando il rischio di aborto dello 0.5% (1 aborto ogni 200 amniocentesi). Il risultato dell'amniocentesi solitamente smentisce il primo sospetto, infatti su 44 amniocentesi eseguite in questi casi sospetti solo 1 bambino è davvero affetto e si procede all'aborto terapeutico, negli altri 43 casi su 44 il cariotipo risulta normale (Falso Positivo). Complessivamente il tritest consente di individuare l'81% dei casi di s.di Down nel secondo trimestre che equivale al 74% dei casi di s. di Down attesi alla nascita dalla popolazione esaminata (DR accertata a termine; la discrepanza deriva dal fatto che i feti affetti individuati non raggiungono il momento del parto). Il ticket per l'esame è di 53,51 euro da pagare al momento dell'ecografia. L'esenzione da tale ticket si può avere solo in caso di precedenti familiari o personali o se al momento del parto la paziente ha già compiuto 35 anni.

Rispetto al test integrato ha un più alto tasso di falsi positivi. Dovrebbe progressivamente sparire nel corso degli anni a venire ma può comunque essere preso in considerazione quando la paziente giunge alla diagnosi prenatale oltre le 12 settimane.

2) ULTRASCREEN

L'FP si riduce rispetto al tritest del 30% circa e quindi è il 6.1%, rispetto al 10% teorico ; per la DR, OAPR e OANR sono simili a quelli del tritest.

A 11-12 settimane ecografia si misura la plica nucale (NT) + prelievo di sangue per dosare la PAPP-A+ Free Beta hCG

L'esame può risultare negativo cioè rassicurante, e questo capita nel 93.9% dei casi: in tal caso non si esegue nessun altro esame; occorre comunque accettare il rischio che l'esame sia sbagliato e che nasca comunque un bambino down in un caso ogni 2.287 (Falso negativo). La seconda possibilità è che invece l'esame risulti positivo, cioè ponga un dubbio che il feto sia down. Questo capita nel 6.1% dei casi .

In questa condizione si consiglia di eseguire :

- a) o un prelievo dei villi coriali subito (al S. Anna) accettando il rischio di aborto che è superiore al rischio di aborto da amniocentesi (1 aborto ogni 50 esami). Inoltre il cariotipo sui villi coriali è più costoso e meno preciso rispetto a quello su liquido amniotico e quindi questo approccio andrebbe scelto solo per quelle gestanti che "devono" decidere entro il I trimestre se fare o non fare un test invasivo.
- b) o l'amniocentesi (presso la Clinica Città di Bra)

3) AMNIOCENTESI:

Consigliabile secondo le vecchie teorie a donne di età superiore a 35 aa, e quindi solo dopo tale età rimborsato dal S.S.N. ; attualmente però l'indicazione di eseguire l'amniocentesi è anche dopo *Ultrascreen o tritest* positivi , indipendentemente dall'età materna.

Si esegue a 16 settimane prelevando liquido amniotico sotto controllo ecografico mediante un ago sottile attraversando l'addome materno. La risposta e' molto sicura (errore un caso ogni 5.000 per contaminazione da parte di cellule materne o per mosaicismi non riconosciuto o altri fattori minori) ed e' disponibile a seconda della metodica dopo ventiquattr'ore o dopo tre settimane. Nell'1% dei casi non crescono cellule fetali ed occorre ripetere il prelievo. Vantaggio: e' l'esame invasivo più sicuro (aborto 0.5% cioè un aborto ogni 200 amniocentesi).

Due tipi di amniocentesi:

- a) Test tradizionale prelievo di liquido amniotico sul quale viene eseguito un cariotipo completo. Occorrono ventuno giorni per avere la risposta anche se solitamente in caso di malattia del feto, la prima risposta si ha dopo dieci giorni. Svantaggio: un eventuale aborto terapeutico si esegue a 19-20 settimane.
- b) Test rapido basato sul DNA (QFPCR): Questo esame utilizza una tecnica basata sullo studio del DNA, e si ha pertanto la prima risposta dopo 48 ore. L'esame però ricerca solo tre cromosomi : il 13, il 18 e il 21, dunque esclude la maggior parte dei problemi di cariotipo e soprattutto la sindrome di down. In caso di sindrome di down si può già interrompere la gravidanza dopo pochi giorni e quindi a 17 settimane con minori rischi e minor impatto psicologico. Per sicurezza viene eseguito sullo stesso liquido anche il cariotipo tradizionale, la cui risposta è disponibile dopo i soliti ventuno giorni.

RESPONSABILE CLINICO DEL CENTRO DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA
DELLA CASA DI CURA CITTÀ DI BRA

STUDI: VIA MARCONI 9 12042 BRA (CN)

VIA COTTOLONGO 135 10048 VINOVO (TO)

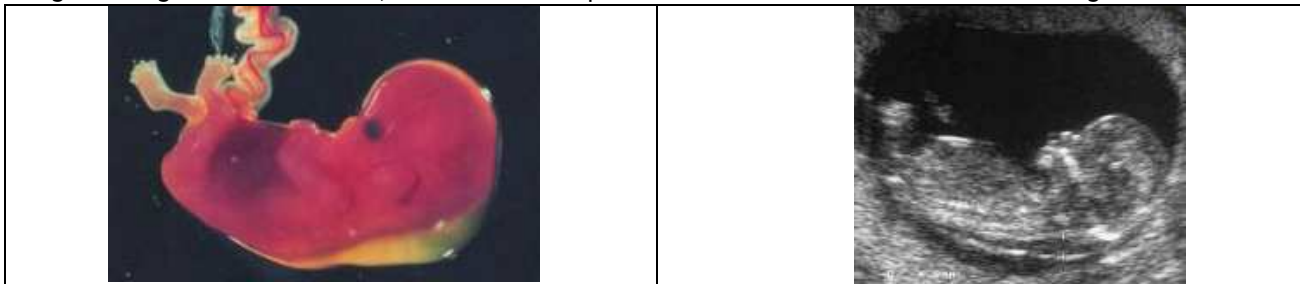
C/O CLINICA FORNACA C.SO VITTORIO EMANUELE II 91 10100 TORINO

TELEFONI : PER APPUNTAMENTO 3397136548 PER URGENZE 335 6048731

WEB: www.mossotto.it E-mail: info@mossotto.it dossotto@tiscalinet.it

5) Misurazione della sola NT (translucenza nucale): DR 60% FP 25%

E' una pellicina sulla nuca del feto che si può misurare con un buon ecografo da 11 a 13 settimane. Se molto spesso il rischio di Down è maggiore (ed è anche un indicatore di possibili malformazioni cardiache e scheletriche), ma se è sottile questa misura da sola non basta ad escludere un Down. Dunque anche se viene osservata di routine in tutte le ecografie eseguite a 12 settimane, la NT da sola non può essere utilizzata come criterio di screening.



6) OSSO NASALE

Spesso il bambino down ha il naso schiacciato e piccolo per cui è possibile osservare a 11-12 settimane una anomalia dell'osso nasale. Per il momento, anche se sembra promettente, questa metodica non è ancora inserita nei programmi di screening e ci si limita a osservarlo come dato complementare.



7) Prelievo dei villi coriali (CVS) :

Riservato secondo le vecchie teorie a donne di età' superiore a 35 aa

Attualmente viene eseguito dopo ultrascreen del I trimestre positivo, oppure direttamente in casi ad alto rischio per specifiche patologie o precedenti.

Si esegue a 11 settimane prelevando con un ago sottile, sotto controllo ecografico materiale "placentare" attraverso l'addome materno. Questo esame viene eseguito al S. Anna di Torino. Vantaggi: è molto precoce e la risposta si ha in tempi brevi.

Svantaggi: è l'esame più rischioso : aborto nel 2% dei casi. Nel 2% dei casi le cellule non danno risultato ed occorre ripetere CVS o passare ad amniocentesi. Inoltre il cariotipo sui villi coriali è più costoso e meno preciso rispetto a quello su liquido amniotico e quindi questo approccio andrebbe scelto solo per quelle gestanti che "devono" decidere entro il I trimestre se fare o non fare la Diagnosi prenatale invasiva

ESECUZIONE DELL'ULTRASCREEN E DEL TRITEST. L'esame dura complessivamente circa 15 minuti. Talvolta occorre attendere che il feto assuma la posizione corretta e questo può prolungare l'attesa. Non occorre essere digiuni .. Ricordarsi di portare le ecografie eseguite e gli esami inerenti la gravidanza. Per l'ultrascreen a 11-12 settimane ecografia bisogna misurare CRL E BPD E TRANSLUCENZA NUCALE. Per il tritest verrà eseguita a 16 settimane una ecografia per misurare BPD e Femore del feto e per verificare l'assenza di malformazioni e il giorno dopo verrà eseguito presso il Laboratorio analisi della Casa di Cura Città di Bra un prelievo di sangue.

MODALITA' DI RISPOSTA Mi preoccuperò io di contattarVi appena ho ricevuto il risultato dell'Ultrascreen che generalmente e' pronto entro 8-10 giorni dall'esame . La risposta scritta potrete ritirarla presso il mio studio dopo la mia telefonata .

ESECUZIONE DELL' AMNIOCENTESI E' consigliabile farsi accompagnare, non fare colazioni abbondanti e portare con se' il gruppo sanguigno, le ecografie eseguite e pesarsi la mattina dell'esame.. E' necessario prevedere due giorni completi di riposo assoluto a letto (il giorno del prelievo ed il successivo). Prima del prelievo occorrerà firmare un consenso informato (sul rischio di aborto 1: 200 e sulla possibilità rarissima di non crescita delle cellule). In caso di emogruppo RH negativo verrà praticata dopo l'amniocentesi una profilassi specifica tramite iniezione intramuscolare di anticorpi.

ESITO DELL'AMNIOCENTESI:

Test rapido su DNA QFPCR: Viene eseguito solo in casi particolari. La risposta si ha dopo 48 ore

Cariotipo tradizionale: se ci sono problemi, di norma la segretaria Vi contatterà entro 15-18 giorni dopo il prelievo.

Se tutto va bene (cariotipo normale) la risposta definitiva ci sarà dopo 25 giorni

RESPONSABILE CLINICO DEL CENTRO DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA
DELLA CASA DI CURA CITTÀ DI BRA

STUDI: VIA MARCONI 9 12042 BRA (CN)

VIA COTTOLONGO 135 10048 VINOVO (To)

C/O CLINICA FORNACA C.SO VITTORIO EMANUELE II 91 10100 TORINO

TELEFONI : PER APPUNTAMENTO 3397136548 PER URGENZE 335 6048731

WEB: www.mossotto.it E-mail: info@mossotto.it dmossotto@tiscalinet.it