

**L' ecografia delle 11-13⁺⁶
settimane di gravidanza**

Kypros H. Nicolaides

Laura Bedocchi

L' ecografia delle 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza

Fetal Medicine Foundation, Londra 2004

Dedicato
a
Erodoto e Despina

Indice

Introduzione

- 1. Diagnosi dei difetti cromosomici nel primo trimestre di gravidanza**
Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides 7
Diagnosi dei difetti cromosomici 7
Screening dei difetti cromosomici 12
Calcolo del rischio per i difetti cromosomici 14
Spessore della translucenza nucale fetale 23
Attitudine delle donne verso lo screening del primo e del
secondo trimestre. 45
- 2. Caratteristiche ecografiche dei difetti cromosomici**
Victoria Heath, Kypros Nicolaides 49
Ecografia del primo trimestre 49
Ecografia del secondo trimestre 63
- 3. Aumento della translucenza nucale nei feti con cariotipo normale**
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides 77
Outcome dei feti con translucenza nucale aumentata 78
Anomalie associate ad aumento della translucenza nucale . . . 80
Fisiopatologia dell' aumento della translucenza nucale . . . 85
Gestione delle gravidanze con translucenza nucale aumentata. 94
- 4. Gravidanze multiple**
Neil Sebire, Kypros Nicolaides 101
Prevalenza ed epidemiologia 102
Determinazione della zigosità e della corialità 103
Corialità e complicanze della gravidanza 105
Difetti cromosomici nelle gravidanze multiple. 112

Introduzione

Nel 1866 Langdon Down descrisse come le caratteristiche comuni agli individui affetti da trisomia del cromosoma 21 fossero una scarsa elasticità della cute, che sembrava essere troppo abbondante rispetto alla superficie corporea, il naso piccolo ed il volto piatto. Negli anni '90 è stato possibile osservare la cute in eccesso nei feti affetti da sindrome di Down mediante un esame ecografico che viene effettuato nel terzo mese di vita intrauterina, sotto forma di aumento della translucenza nucale. La translucenza nucale fetale a 11–13⁺⁶ settimane è stata combinata con l'età materna per creare un efficace metodo di screening per la trisomia 21; per una percentuale di falsi positivi del 5%, possono infatti essere identificate il 75% delle gravidanze affette da trisomia 21. Associando alla translucenza nucale i livelli di free β -hCG e PAPP-A nel siero materno a 11–13⁺⁶ settimane, la sensibilità dello screening per i difetti cromosomici è risultata essere dell'85–90%. Nel 2001 è stato scoperto che nel 60–70% dei feti affetti da trisomia 21 l'osso nasale non è visualizzabile all'ecografia delle 11–13⁺⁶ settimane ed i risultati preliminari suggeriscono che la valutazione dell'osso nasale possa aumentare la sensibilità dell'ecografia e della biochimica materna nel primo trimestre oltre il 95%.

L'aumento della translucenza nucale, oltre ad avere un ruolo nella valutazione del rischio per la trisomia 21, permette di identificare un'elevata proporzione di altri difetti cromosomici ed è inoltre associato ad anomalie del cuore e dei tratti di efflusso dei grossi vasi e ad un vasto gruppo di sindromi genetiche.

I vantaggi dell'ecografia a 11–13⁺⁶ settimane sono rappresentati dalla possibilità di poter identificare il numero dei feti e la loro vitalità, di datare accuratamente la gravidanza e diagnosticare precocemente le anomalie fetali maggiori. Un'ecografia precoce permette, inoltre, un'attendibile diagnosi di corialità, che è il fattore principale nel determinare l'outcome delle gravidanze multiple.

Come per l'introduzione di qualsiasi nuova tecnologia nella pratica clinica, è fondamentale che gli ecografisti che effettuano l'ecografia delle 11–13⁺⁶ settimane ricevano un adeguato training e che i risultati siano soggetti ad un controllo rigoroso. La "Fetal Medicine Foundation" ha introdotto un processo di training e certificazione per aiutare a stabilire elevati standard ecografici a livello internazionale. Il "Certificato di Competenza nell'ecografia delle 11–14 settimane" viene rilasciato a quegli ecografisti che sono in grado di effettuare un esame di alto livello e possono dimostrare una buona conoscenza nel diagnosticare e gestire le condizioni identificate mediante l'ecografia.

1

DIAGNOSI DEI DIFETTI CROMOSOMICI NEL PRIMO TRIMESTRE DI GRAVIDANZA

Nel 1866 Langdon Down descrisse come negli individui affetti da trisomia del cromosoma 21, la condizione che tuttora porta il suo nome, la cute sembrasse essere troppo abbondante rispetto alla superficie corporea, il naso apparisse piccolo ed il volto piatto. Nel corso degli ultimi dieci anni è divenuto possibile osservare queste caratteristiche mediante un esame ecografico che viene effettuato nel terzo mese di vita intrauterina.

A quest' epoca gestazionale, circa il 75% dei feti affetti da Sindrome di Down manifesta un aumento della translucenza nucale (NT) e nel 60–70% dei casi non è visualizzabile l' osso nasale (Figura 1 e 2).

DIAGNOSI DEI DIFETTI CROMOSOMICI

Diagnosi non invasiva

Nel corso degli ultimi 30 anni sono state effettuate importanti ricerche, con lo scopo di sviluppare un metodo di diagnosi prenatale non invasiva, basata sull' isolamento di cellule fetali individuate nel sangue materno. Circa 1 su 10^3 – 10^7 delle cellule nucleate presenti nella circolazione materna è di origine fetale. La proporzione di cellule fetali può essere arricchita sino a circa 1 su 10–100 mediante tecniche quali il *magnetic cell sorting*



Figura 1. Feto con accumulo sottocutaneo di fluido dietro la nuca. Immagine gentilmente concessa dalla Dr Eva Pajkrt, Università di Amsterdam.



Figura 2. Immagine ecografica di un feto a 12 settimane di gravidanza affetto da trisomia 21; nell'immagine si può notare l'aumento della translucenza nucale e l'assenza dell'osso nasale.

(MACS) o il *fluorescence activated cell sorting* (FACS), dopo aver fatto reagire anticorpi marcati con fluorescenza o con un magnete, con un marker specifico per la superficie delle cellule fetali. Il campione che ne risulta non è adatto per le tradizionali analisi citogenetiche poiché è ancora estremamente contaminato da cellule di origine materna; tuttavia, con l' utilizzo di sonde

specifiche per il DNA cromosomico e con tecniche di ibridizzazione in situ (FISH), è possibile sospettare una trisomia fetale mediante la presenza di tre segnali nucleici in alcune cellule del sangue periferico materno arricchite di cellule fetali.

Sulla base delle tecniche tuttora a disposizione, l'esame di cellule fetali estratte dal sangue periferico materno sembra trovare applicazione più come metodo per la valutazione del rischio di difetti cromosomici che come metodo per la diagnosi prenatale non invasiva delle cromosomopatie. La sensibilità di questa metodica è simile a quella degli screening su siero materno ma, a differenza dei test biochimici su siero che sono relativamente facili da effettuare nel contesto di uno screening di massa, l'analisi delle cellule fetali isolate dal sangue materno richiede un intenso lavoro ed operatori estremamente esperti. È ancora da dimostrare, fino a quale livello queste tecniche di arricchimento di cellule fetali possano essere migliorate per ottenere un maggiore numero di cellule fetali e come queste tecniche possano essere automatizzate, per permettere l'analisi simultanea di un grande numero di campioni.

Recentemente, è stata focalizzata l'attenzione sulla presenza di DNA libero di origine fetale nel plasma materno e sulla possibilità di quantificare la concentrazione di DNA fetale maschile nelle gravidanze con feti maschi, utilizzando tecniche di PCR quantitativa in real-time. Vi sono evidenze contraddittorie riguardo la concentrazione di DNA libero di origine fetale in gravidanze con feti affetti da trisomia 21; alcuni studi riportano infatti livelli aumentati del suddetto DNA, mentre in altri non vi è una significativa differenza rispetto alle gravidanze con corredo cromosomico normale. Rimane comunque da dimostrare, fino a quale livello il DNA libero fetale possa diventare un altro marker sierologico nello screening per la trisomia 21.

Diagnosi non invasiva

- Lo studio delle cellule fetali estratte dal sangue periferico materno, molto probabilmente, troverà applicazione come metodo per la valutazione del rischio di difetti cromosomici, piuttosto che come diagnosi prenatale non invasiva delle cromosomopatie.
- Vi sono evidenze contraddittorie riguardo la concentrazione di DNA libero di origine fetale nelle gravidanze con feti affetti da trisomia 21.

Diagnosi invasiva

Amniocentesi

Dall'analisi della letteratura, emerge che esiste soltanto uno studio randomizzato che confronta i rischi del prelievo di liquido amniotico con i casi controllo. In questo studio 4606 donne sane, a basso rischio, fra i 25 ed i 34 anni, in un'epoca gestazionale compresa fra le 14 e le 20 settimane di gravidanza, sono state randomizzate in un primo gruppo che è stato sottoposto ad amniocentesi ed un secondo gruppo sottoposto soltanto a screening ecografici (Tabor et al 1986). La perdita fetale nelle pazienti sottoposte ad amniocentesi è stata dell'1% più elevata rispetto ai controlli. Questo studio ha inoltre descritto come l'amniocentesi fosse associata ad un aumentato rischio di sindrome da distress respiratorio e polmonite.

Inoltre, nonostante l'amniocentesi possa essere effettuata a partire dalla 10^a–14^a settimana di gravidanza, studi randomizzati hanno tuttavia dimostrato che quando l'amniocentesi viene eseguita a quest'epoca gestazionale, il rischio di perdita fetale aumenta del 2% circa e l'incidenza di piede torto equino-varo risulta dell'1.6% maggiore rispetto al prelievo dei villi coriali

effettuato nel primo trimestre o all' amniocentesi nel secondo trimestre.

Prelievo dei villi coriali (Villocentesi)

Studi randomizzati hanno dimostrato che il rischio di perdita fetale in seguito alla villocentesi effettuata per via transaddominale nel primo trimestre, è uguale a quello dell' amniocentesi nel secondo trimestre. Vi sono però pareri discordanti in merito all' incidenza di perdite fetali successive a villocentesi effettuata per via transaddominale rispetto alla via transcervicale.

È molto probabile che, in centri con esperienza in procedure invasive sotto guida ecografica, i rischi dell' amniocentesi e della villocentesi, indipendentemente dalla via di accesso, siano sovrapponibili.

È stata dimostrata inoltre, un' associazione fra il prelievo dei villi coriali prima della 10^a settimana di gravidanza ed anomalie degli arti, micrognazia e microglossia; è dunque necessario che la villocentesi venga eseguita soltanto dopo le 11 settimane di gravidanza, da operatori esperti e qualificati.

Procedure invasive

- La diagnosi di certezza dei difetti cromosomici fetali richiede una procedura invasiva.
- Il rischio di aborto della villocentesi nel primo trimestre è uguale a quello dell' amniocentesi nel secondo trimestre.
- L' amniocentesi non deve essere effettuata prima della 15^a settimana di gravidanza.
- La villocentesi non deve essere effettuata prima dell' 11^a settimana di gravidanza.
- Le procedure invasive devono essere eseguite da operatori esperti e qualificati.

SCREENING DEI DIFETTI CROMOSOMICI

Nella diagnosi prenatale della trisomia 21 il termine “*percentuale di donne con test positivo*” è utilizzato allo stesso modo di “*percentuale di donne che accedono alla procedura invasiva*” perché la maggior parte delle pazienti con test di screening positivo si sottopone di conseguenza ad una procedura invasiva, ed è anche sinonimo di “*falsi positivi*” (FPR) in quanto la maggior parte dei feti appartenenti a questo gruppo risultano essere normali.

La prima metodica di screening per la Sindrome di Down è stata introdotta all’ inizio degli anni ’70 ed era basata sull’ associazione fra trisomia 21 ed avanzata età materna. Poiché l’ amniocentesi implicava un rischio di aborto ed alti costi, fu evidente che la diagnosi prenatale non poteva essere offerta a tutta la popolazione di pazienti gravide; di conseguenza fu inizialmente offerta soltanto alle donne con almeno 40 anni di età. Gradualmente, quando l’ amniocentesi divenne sempre più diffusa e sembrò essere “sicura”, venne ridefinito il cosiddetto gruppo “ad alto rischio” e vennero incluse tutte le donne con almeno 35 anni di età; questo gruppo ad “alto rischio” costituì dunque il 5% della popolazione di pazienti gravide.

Negli ultimi 30 anni sono invece emerse due differenti tendenze in termini di screening per la Sindrome di Down. La prima, per lo più utilizzata nei Paesi con un sistema sanitario privato, aderisce alla scelta di sottoporre ad indagine invasiva tutte le donne con almeno 35 anni di età oppure allo stesso livello di rischio; dal momento che l’ età media delle pazienti è aumentata in tutti i Paesi industrializzati, il gruppo di pazienti con test di screening positivo ora costituisce il 15% delle gravidanze. I Paesi con sistema sanitario pubblico hanno invece aderito alla seconda scelta, quella di offrire una procedura invasiva ad un gruppo costituito da un 5% di donne considerate ad alto rischio; perciò

negli ultimi 20 anni, l'età minima (cut-off) per l'indagine invasiva è stata aumentata dai 35 ai 38 anni. Nello screening basato sull'età materna con cut-off fissato a 38 anni di età, il 5% della popolazione risulta rientrare nel gruppo ad alto rischio e questo permette di individuare circa il 30% dei bambini affetti da trisomia 21.

Alla fine degli anni '80, è stata introdotta una nuova metodica di screening che teneva in considerazione non solo l'età materna ma anche la concentrazione di alcuni fattori di origine fetoplacentare nel sangue periferico materno. A 16 settimane di gravidanza i livelli di α -fetoproteina (AFP), estriolo non coniugato (uE_3), gonadotropina corionica umana (hCG) (free- β e totale) ed inibina A nel sangue di madri portatrici di feti affetti da trisomia 21, sono significativamente differenti dalla norma; è stato dunque possibile utilizzare una combinazione di alcune o di tutte queste sostanze per selezionare il gruppo "ad alto rischio". Questo metodo di screening è quindi più efficace della sola età materna e, con la stessa percentuale di procedure invasive (circa il 5%), permette di identificare il 50–70% dei feti affetti da Sindrome di Down.

Negli anni '90 è stato introdotto lo screening basato sulla combinazione dell'età materna e dello spessore della translucenza nucale fetale a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza; questa metodica si è dimostrata in grado di identificare il 75% dei feti affetti da trisomia 21, con una percentuale di test positivi circa del 5%.

Negli anni successivi, è stato dimostrato come la combinazione dell'età materna, della translucenza nucale fetale e dei markers biochimici su siero materno (free- β -hCG e PAPP-A – Proteina A plasmatica associata alla gravidanza) nel primo trimestre, abbia permesso di identificare l'85–90% dei feti affetti da trisomia 21. Inoltre, mediante lo sviluppo di nuove metodiche che consentono

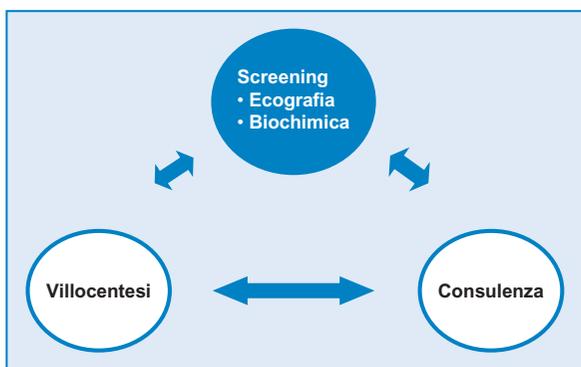


Figura 3. La stima del rischio per i difetti cromosomici può essere ottenuta combinando l'età materna, l'esame ecografico per la misurazione della traslucenza nucale, la valutazione della presenza/assenza dell'osso nasale ed i livelli nel siero materno di free β -hCG e PAPP-A, durante un'unica visita a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza. Dopo la consulenza con il medico, la paziente può decidere se vuole essere sottoposta a prelievo dei villi coriali per lo studio del cariotipo fetale, che può essere eseguito nel corso della stessa visita.

il dosaggio di marcatori biochimici entro 30 minuti dal prelievo di sangue materno, è stato possibile introdurre una metodica di screening che permette di valutare il rischio di difetti cromosomici nel corso di una sola visita (OSCAR- One-Stop Clinics for Assessment of Risk, Figura 3).

Nel 2001 è stato notato che nel 60–70% dei feti affetti da trisomia 21 non era possibile dimostrare ecograficamente la presenza dell'osso nasale a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza; i risultati preliminari suggeriscono che queste evidenze possano migliorare la sensibilità (*Detection rate*) del test di screening del primo trimestre (ecografia e biochimica materna) fino ad oltre il 95% (Tabella 1).

CALCOLO DEL RISCHIO PER I DIFETTI CROMOSOMICI

Ogni donna presenta un rischio che il proprio feto/neonato sia affetto da una patologia cromosomica. Al fine di calcolare il

Tabella 1. Confronto fra le sensibilità (Detection rate) di diverse metodiche di screening per la trisomia 21, per un valore di falsi positivi del 5%. Nella diagnosi prenatale della trisomia 21 il termine “percentuale di donne con test positivo” è utilizzato allo stesso modo di “percentuale di donne che accedono alla procedura invasiva”, perchè la maggior parte delle pazienti con test di screening positivo si sottopone di conseguenza ad una procedura invasiva, ed è anche sinonimo di “falsi positivi” (FPR), in quanto la maggior parte dei feti appartenenti a questo gruppo risultano essere normali.

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 ⁺⁶ settimane	70–80
MA e NT fetale e free β -hCG e PAPP-A sierica materna a 11–13 ⁺⁶ settimane	85–90
MA e NT fetale e osso nasale fetale (NB) a 11–13 ⁺⁶ settimane	90
MA e NT e NB e free β -hCG e PAPP-A a 11–13 ⁺⁶ settimane	95

hCG: gonadotropina corionica umana, PAPP-A: Proteina A plasmatica associata alla gravidanza

rischio specifico di ogni paziente, è necessario tenere in considerazione il rischio a priori (calcolato in funzione dell’età materna e dell’epoca gestazionale) e moltiplicarlo per una serie di fattori, o likelihood ratio, che dipendono dal risultato di vari test di screening effettuati durante la gravidanza.

La likelihood ratio, per una determinata misurazione ecografica o biochimica, viene calcolata dividendo la percentuale di feti con corredo cromosomico anomalo per la percentuale di feti con normale corredo cromosomico.

Ogni volta che viene effettuato un test, il rischio a priori viene moltiplicato per la likelihood ratio di quel determinato test per calcolare il nuovo rischio, che diviene dunque il rischio di base per il test successivo (Snijders e Nicolaides 1996). Per effettuare questo processo di screening sequenziale, è necessario che i

differenti test siano indipendenti l'uno dall'altro. Se i test non sono indipendenti l'uno dall'altro, devono allora essere utilizzate tecniche più sofisticate di analisi statistica multivariata, per calcolare la likelihood ratio combinata. Con l'introduzione dell'OSCAR, questo processo di screening sequenziale può essere effettuato in una singola visita a circa 12 settimane di gravidanza (Figura 3).

Screening sequenziale

- Ogni donna presenta un rischio che il proprio feto/neonato sia affetto da una patologia cromosomica.
- Il rischio a priori dipende dall'età materna e dall'epoca gestazionale.
- Il rischio individuale (paziente-specifico) viene calcolato moltiplicando il rischio a priori per una serie di fattori (likelihood ratio), che dipendono dal risultato di vari test di screening effettuati nel corso della gravidanza.
- Ogni volta che viene effettuato un test, il rischio a priori viene moltiplicato per la likelihood ratio di quel determinato test, per calcolare il nuovo rischio, che diviene dunque il rischio di base per il test successivo.

Età materna ed epoca gestazionale

Il rischio che un feto sia affetto da cromosomopia aumenta con l'avanzare dell'età materna (Figura 4); inoltre, poiché l'incidenza di aborto spontaneo/morte intrauterina è maggiore nei feti affetti da difetti cromosomici rispetto ai feti normali, il rischio di cromosomopatie diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale (Figura 5).

La stima del rischio di trisomia 21 alla nascita, in funzione dell'età materna, è basata su risultati di studi condotti prima dell'introduzione della diagnosi prenatale, al fine di stabilire la relazione esistente fra età materna ed incidenza di trisomia 21

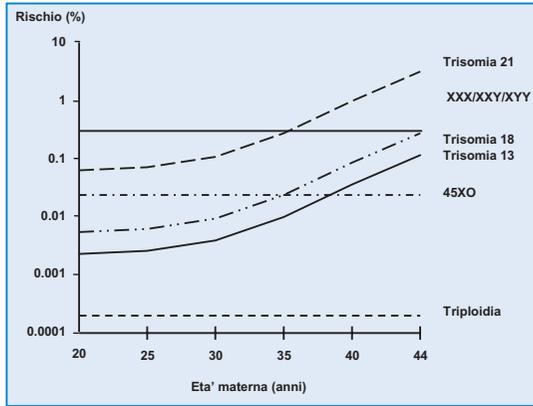


Figura 4. Rischio di difetti cromosomici in funzione dell'età materna.

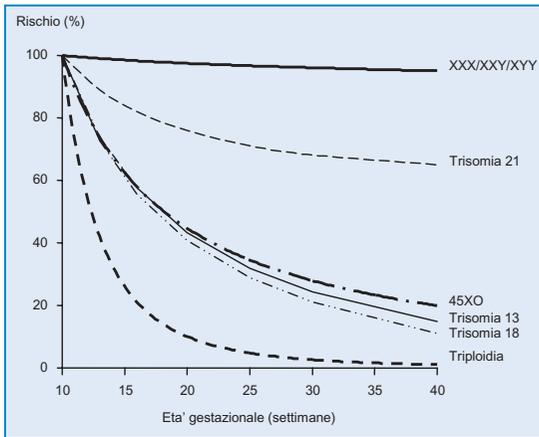


Figura 5. Rischio di difetti cromosomici in funzione dell'epoca gestazionale. Le linee rappresentano il rischio relativo, in relazione al rischio a 10 settimane di gestazione.

(Hecht e Hook 1994). Nel corso degli ultimi 15 anni, con l'introduzione dello screening biochimico su siero materno e dello screening ecografico per i difetti cromosomici in differenti epoche gestazionali, è divenuto necessario definire il rischio per difetti cromosomici specifico per età materna e per epoca

gestazionale (Snijders et al 1995, 1999). Queste stime sono state calcolate confrontando, in donne della stessa età, la prevalenza della trisomia 21 alla nascita con la prevalenza nelle donne sottoposte ad amniocentesi nel secondo trimestre oppure a villocentesi nel primo trimestre di gravidanza.

Nei feti affetti da trisomia 21 la percentuale di aborto spontaneo o morte endouterina nel periodo compreso fra le 12 settimane (quando viene effettuato lo screening mediante NT) e le 40 settimane è circa del 30%, mentre fra le 16 settimane (quando viene effettuato il test biochimico su siero materno nel secondo trimestre) e le 40 settimane è circa del 20%.

Mediante metodi simili, sono state create stime del rischio per gli altri difetti cromosomici. Il rischio di trisomia del cromosoma 18 e 13 aumenta con l'avanzare dell'età materna e diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale; infatti, la percentuale di aborto spontaneo o morte endouterina fra la 12^a e la 40^a settimana, è circa dell'80% (Tabella 2). La Sindrome di Turner è generalmente causata dalla perdita del cromosoma X di origine paterna e, di conseguenza, la frequenza del concepimento di embrioni 45,XO, a differenza delle altre trisomie, non è legata all'età materna. La prevalenza è di circa 1 su 1500 a 12 settimane, 1 su 3000 a 20 settimane e 1 su 40.000 a 40 settimane. Per quanto concerne le altre anomalie dei cromosomi sessuali (47,XXX, 47,XXY e 47,XYY) non vi sono cambiamenti significativi in relazione all'età materna e poiché il numero di aborti o morti endouterine non è più elevato rispetto ai feti con cariotipo normale, la prevalenza totale (circa 1 su 500) non diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale. La poliploidia si manifesta circa nel 2% dei concepimenti riconosciuti tali ma è una condizione ad elevata letalità e quindi molto raramente osservata nei nati vivi; la prevalenza a 12 e a 20 settimane, è rispettivamente di 1 su 2000 e di 1 su 250.000.

Tabella 2. Stima del rischio per trisomia 21, 18 e 13 (1/numero indicato nella tabella) in relazione all'età materna ed all'epoca gestazionale.

Età Materna (anni)	Trisomia 21 (settimane)				Trisomia 18 (settimane)				Trisomia 13 (settimane)						
	Età Gestazionale	12	16	20	40	Età Gestazionale	12	16	20	40	Età Gestazionale	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423			
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567			
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856			
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573			
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311			
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209			
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380			
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876			
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788			
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050			
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650			
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544			
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683			
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020			
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516			

Importanza dell' età materna e dell' epoca gestazionale nel calcolo del rischio

- Il rischio di trisomie aumenta con l' avanzare dell' età materna.
- Il rischio per la Sindrome di Turner e per la triploidia non varia con l' età materna.
- Più precoce è l' epoca gestazionale e maggiore è il rischio di difetti cromosomici.
- Nei feti affetti da trisomia 21 la percentuale di aborto spontaneo o morte endouterina nel periodo compreso fra le 12 settimane (quando viene effettuato lo screening mediante translucenza nucale) e le 40 settimane, è circa del 30%, mentre nel periodo compreso fra le 16 settimane (quando viene effettuato lo screening biochimico su siero materno nel secondo trimestre) e le 40 settimane, è del 20% circa.
- Nelle trisomie 18 e 13 e nella Sindrome di Turner la percentuale di aborto spontaneo o morte endouterina fra le 12 e le 40 settimane, è circa dell' 80%.

Precedente gravidanza con figlio affetto

In una donna con precedente feto o bambino affetto da trisomia, il rischio di ricorrenza è maggiore rispetto ad una donna della stessa età. In una donna in cui nella precedente gravidanza il feto era affetto da trisomia 21, il rischio di ricorrenza nella gravidanza successiva aumenta dello 0.75% rispetto al rischio a priori (dipendente dall' età materna e dall' epoca gestazionale) al momento del test. Ne deriva dunque che, per una donna di 35 anni di età, con precedente feto affetto da Sindrome di Down il rischio, a 12 settimane di gravidanza, aumenta da 1 su 249 (0.40%) a 1 su 87 (1.15%) e, per una donna di 25 anni di età, aumenta da 1 su 946 (0.106%) fino a 1 su 117 (0.856%).

Il meccanismo secondo il quale il rischio aumenta è rappresentato dal fatto che una piccola proporzione di coppie (meno del 5%) il cui precedente figlio era affetto, presenta una forma di mosaicismo parentale, oppure un difetto genetico, che interferisce

con il normale processo di disgiunzione, tale per cui in questo gruppo il rischio di ricorrenza aumenta in maniera sostanziale. Nella maggior parte delle coppie (più del 95%) invece, il rischio di ricorrenza non è in realtà aumentato. Le più recenti evidenze suggeriscono che la ricorrenza sia cromosoma-specifica e dunque, nella maggioranza dei casi, il meccanismo coinvolto sia il mosaicismo parentale.

Ricorrenza dei difetti cromosomici

- In una donna con un precedente feto o bambino affetto da una trisomia il rischio di ricorrenza nella gravidanza successiva è dello 0.75% maggiore rispetto al rischio a priori.
- Il rischio di ricorrenza è cromosoma-specifico.

Traslucenza nucale fetale

L'NT fetale normalmente aumenta con il progredire dell'epoca gestazionale (LVS-lunghezza vertice-sacro o CRL-crown-rump length). Stabilito un determinato CRL, ogni valore di NT rappresenta la likelihood ratio, che viene quindi moltiplicata per il rischio a priori, dipendente dall'età materna e dall'epoca gestazionale, per calcolare il nuovo rischio. Più è elevato il valore di NT, maggiore sarà la likelihood ratio e di conseguenza maggiore sarà il rischio. Al contrario, minore è lo spessore dell'NT, minore sarà la likelihood ratio e più basso sarà il rischio (Figura 6).

Osso nasale ed altri marker ecografici nel primo trimestre

A 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza l'osso nasale non è dimostrabile ecograficamente nel 60–70% dei feti affetti da trisomia 21 e nel 2% circa dei feti con cariotipo normale. Nell'80% circa dei feti affetti da trisomia 21 e nel 5% dei feti con cariotipo normale, può essere osservata inoltre un'anomalia di flusso nell'onda velocimetrica del dotto venoso.

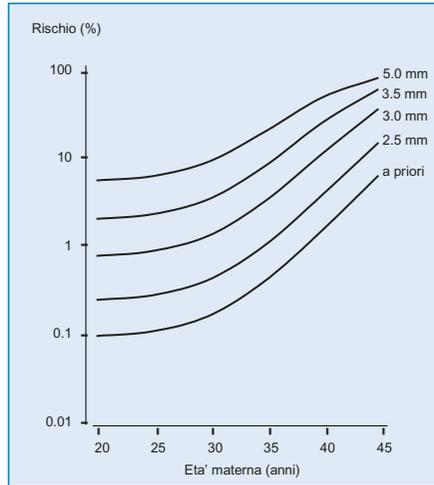


Figura 6. Rischio a priori (legato all'età materna) per la trisomia 21 a 12 settimane di gravidanza ed effetto dello spessore della translucenza nucale (NT).

Allo stesso modo, la prevalenza di altri marker ecografici, quali l' onfalocele, la megavesicica e l' arteria ombelicale unica, sono più frequenti in determinate anomalie cromosomiche rispetto ai feti con cariotipo normale. Ognuno di questi marker ecografici possiede una specifica likelihood ratio, che può essere moltiplicata per il rischio a priori per calcolare il nuovo rischio.

Biochimica su sangue materno nel primo trimestre

I livelli di free β -hCG nel sangue materno solitamente diminuiscono con l' avanzare della gravidanza, mentre nelle gravidanze con trisomia 21 i valori di free β -hCG risultano aumentati; al contrario, i livelli di PAPP-A che solitamente aumentano con il progredire della gravidanza, nelle madri di feti con trisomia 21 risultano diminuiti. Per una data epoca gestazionale, ogni valore di free β -hCG e PAPP-A rappresenta la likelihood ratio per la quale si deve moltiplicare il rischio a priori, per ottenere il nuovo

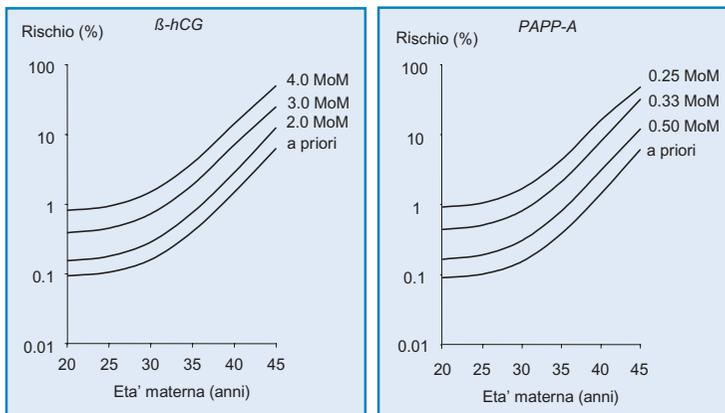


Figura 7. Rischio per la trisomia 21 a 12 settimane di gravidanza basato sull'età materna (a priori) ed effetto dei livelli sierici di free β -hCG (sinistra) e PAPP-A (destra).

rischio. Elevati livelli di free β -hCG e bassi livelli di PAPP-A aumentano il rischio di trisomia 21 (Figura 7).

SPESORE DELLA TRANSLUCENZA NUCALE

Igroma cistico, edema nucale e translucenza nucale

Durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza, un accumulo patologico di fluido dietro la nuca fetale viene classificato come igroma cistico o edema nucale. Nel 75% dei feti con igroma cistico è presente un difetto cromosomico che, circa nel 95% dei casi, è rappresentato dalla Sindrome di Turner. L'edema nucale presenta invece un'etiologia differente; circa un terzo dei feti con tale reperto è affetto da un difetto cromosomico, che nel 75% è rappresentato dalla trisomia 21 e 18. L'edema nucale è inoltre associato a malformazioni cardiovascolari e polmonari fetali, displasie scheletriche, infezioni congenite e disordini metabolici ed ematologici; di conseguenza nei feti con edema nucale e cariotipo normale la prognosi è tendenzialmente sfavorevole.

Nel primo trimestre di gravidanza il termine “translucenza” viene utilizzato indipendentemente dal fatto che sia settata oppure no e che sia confinata alla regione del collo, oppure che ricopra interamente il feto. Nel corso del secondo trimestre, solitamente, si osserva una risoluzione della translucenza nucale e, solo in pochi casi, persiste ed evolve in edema nucale o igroma cistico con o senza idrope generalizzata. Osservando le caratteristiche del riscontro ecografico non è però possibile stabilire l’incidenza di cromosomopatie né tantomeno la prognosi fetale.

L’ aumento della translucenza nucale è associato alla trisomia 21, alla sindrome di Turner ed ad altre cromosomopatie, ma può allo stesso modo essere causato da malformazioni fetali e da sindromi genetiche. L’incidenza delle suddette anomalie dipende dallo spessore della translucenza nucale, piuttosto che dalla sue caratteristiche ecografiche. Inoltre, mentre è possibile standardizzare e controllare i risultati delle misurazioni della translucenza nucale, altrettanto non può essere fatto per la sua apparenza soggettiva.

Translucenza nucale – definizione

- La translucenza nucale è la manifestazione ecografica dell’ accumulo di fluido dietro la nuca fetale nel primo trimestre di gravidanza.
- Viene utilizzato il termine “translucenza” indipendentemente dal fatto che sia settata oppure no e che sia confinata al collo fetale o che ricopra interamente il corpo fetale.
- L’incidenza di cromosomopatie e di altre anomalie è legata allo spessore della translucenza nucale, piuttosto che alla sua apparenza.
- Durante il secondo trimestre di gravidanza la translucenza solitamente scompare, anche se in alcuni casi evolve in edema nucale oppure in igroma cistico con o senza idrope generalizzata.

Misurazione della translucenza nucale

La capacità di ottenere una misurazione attendibile della translucenza nucale dipende da un adeguato training e dal rispetto di una tecnica standard per la sua misurazione, al fine di ottenere risultati riproducibili fra i differenti operatori.

Epoca gestazionale e lunghezza vertice sacro (LVS o CRL- crown-rump length)

L'epoca gestazionale ottimale per misurare la translucenza nucale è fra l'11^a settimana e la 13^a settimana e 6 giorni. La lunghezza vertice-sacro minima deve essere di 45 mm e la massima di 84 mm.

Vi sono due ragioni per la scelta delle 11 settimane come epoca gestazionale limite per la misurazione della translucenza nucale: la prima è che per effettuare uno screening è necessario avere a disposizione un test diagnostico da poter effettuare successivamente e la villocentesi effettuata prima di quest'epoca gestazionale è associata a difetti trasversali degli arti. La seconda è che la maggior parte delle anomalie fetali possono essere diagnosticate al momento dello screening mediante NT, se il feto è di almeno di 11 settimane; ad esempio, è necessario attendere le 11 settimane per poter escludere l'acrania e, di conseguenza l'anencefalia, in quanto la valutazione ecografica dell'ossificazione del cranio fetale non è attendibile prima di tale epoca gestazionale. Anche la valutazione ecografica delle quattro camere cardiache e dei tratti di efflusso dei grossi vasi è possibile soltanto dopo le 10 settimane. Intorno all'8^a-10^a settimana i feti presentano una fisiologica erniazione dell'intestino, che appare come una massa iperecogena alla base del cordone ombelicale: non è dunque possibile diagnosticare oppure escludere l'onfalocele a quest'epoca gestazionale. Inoltre, la vescica fetale può essere visualizzata soltanto nel 50% dei feti a 10 settimane, mentre può

essere visualizzata nell' 80% dei casi a 11 settimane ed in tutti i casi a 12 settimane.

Le ragioni per la scelta della 13^a settimana e 6 giorni come limite massimo sono: in primo luogo, poter permettere ad una donna con feto affetto di effettuare un' interruzione di gravidanza nel primo piuttosto che nel secondo trimestre di gravidanza; inoltre, poiché è più frequente riscontrare un incremento di fluido nucale nei feti affetti da cromosomopia prima della 14^a settimana piuttosto che fra la 14^a e la 18^a settimana. Infine, perchè a 10–13⁺⁶ settimane è possibile effettuare una misurazione della translucenza nucale nel 98–100% dei casi, mentre la percentuale di successo scende al 90% dopo le 14 settimane poiché il feto assume una posizione verticale, rendendo molto più difficile l' ottenimento di un' immagine appropriata.

Misurazione della translucenza nucale

Per poter correttamente valutare la translucenza nucale, la strumentazione ecografica deve essere ad alta risoluzione, dotata di moviola ed i callipers devono essere in grado di fornire misurazioni con almeno una cifra decimale. La misurazione della translucenza nucale può essere ottenuta con successo mediante un esame ecografico transaddominale nel 95% dei casi circa; nei restanti casi è necessario eseguire l' esame per via transvaginale. I risultati ottenuti con l' ecografia transaddominale e con quella transvaginale sono simili.

Per misurare l' NT fetale bisogna includere nell' immagine soltanto la testa fetale e la porzione superiore del torace (Figura 8a). L' ingrandimento deve essere il maggiore possibile e tale per cui, ad un aumento minimo della distanza fra i callipers, corrisponda una variazione della misurazione di soli 0.1 mm. Nell' ingrandire l' immagine è importante diminuire il “gain”, per evitare l' errore di posizionare il calliper sul margine della

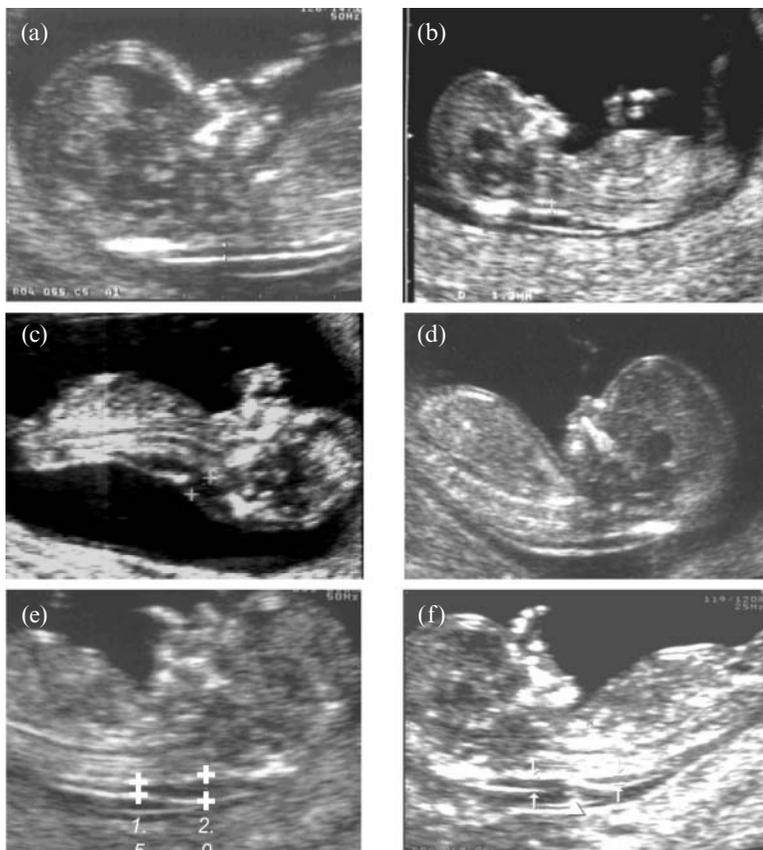


Figura 8. Immagini ecografiche di feti a 12 settimane di gravidanza. In tutte le sei immagini è stata ottenuta una buona sezione sagittale del feto. L'immagine (a) è quella corretta per misurare la traslucenza nucale (NT), poiché soltanto la testa fetale e la porzione superiore del torace sono nell'immagine e la membrana nucale, che è sottile, può essere distinta dalla membrana amniotica. Nell'immagine (b) l'ingrandimento è troppo piccolo per poter misurare accuratamente l'NT. Nell'immagine (c) la nuca fetale è iperestesa, e nella (d) la nuca è flessa. Nell'immagine (e) i callipers devono essere posti laddove la misurazione dell'NT è maggiore. Nell'immagine (f) il cordone ombelicale si trova intorno al collo fetale ed in questo caso la misurazione dell'NT deve essere effettuata al di sopra ed al di sotto del cordone ed utilizzata una media delle due misurazioni per calcolare il rischio.

linea che appare sfuocato, sottostimando la misurazione della traslucenza nucale.

Bisogna ottenere una buona sezione sagittale del feto, come per la misurazione del CRL e l' NT deve essere misurata quando il feto è in una posizione neutrale. Quando la nuca fetale è iperestesa, la misurazione può infatti risultare aumentata di 0.6 mm, mentre quando la nuca è flessa, l' NT può essere sottostimata anche di 0.4 mm.

Deve essere posta attenzione nel distinguere la cute fetale dalla membrana amniotica, dal momento che, a quest' epoca gestazionale, entrambe le strutture appaiono come sottili membrane (Figura 8a). Questo può essere ottenuto aspettando che il feto si allontani spontaneamente dalla membrana amniotica; in alternativa si può chiedere alla paziente di tossire, oppure si può premere sull' addome materno, ottenendo, in questo modo, l' allontanamento del feto dalla membrana amniotica.

Deve essere misurato lo spessore massimo della traslucenza sottocutanea, tra la cute ed i tessuti molli che ricoprono la colonna cervicale (Figura 8a). I callipers devono essere posizionati sulle linee che definiscono la traslucenza nucale; la croce del calliper deve essere posizionata in modo tale che sia difficilmente distinguibile nell' immagine, in quanto si deve confondere all' interno della linea bianca dell' NT e non deve invece essere posizionata all' interno del fluido nucale. Durante l' ecografia, deve essere ottenuta più di una misurazione dell' NT e la maggiore tra queste deve essere annotata.

In un 5–10 % dei casi il cordone ombelicale può trovarsi intorno al collo fetale causando una misurazione dell' NT erroneamente aumentata. In questi casi le misurazioni della traslucenza nucale al di sopra ed al di sotto del cordone ombelicale sono differenti e, al fine del calcolo del rischio, è più corretto utilizzare una media dei due valori ottenuti (Figura 8f).

L'etnia, la parità, il numero di sigarette, il controllo del diabete, il concepimento spontaneo o l'utilizzo di tecniche di fecondazione assistita, così come le perdite ematiche all'inizio della gravidanza od il sesso fetale non interferiscono affatto sulla misurazione dell'NT.

La variabilità inter ed intra operatore nella misurazione dell'NT presenta, nel 95% dei casi, meno di 0.5 mm di differenza l'uno dall'altro.

Deviazione dalla norma nella misurazione della traslucenza nucale

Lo spessore della traslucenza nucale fetale aumenta con l'aumentare del CRL; di conseguenza, è fondamentale prendere in considerazione l'età gestazionale, quando si deve stabilire se una determinata misurazione della traslucenza nucale è aumentata. Dai risultati di uno studio condotto su 96.127 gravidanze, è emerso che la mediana dell'NT per un CRL di 45 mm è rappresentata da 1.2 mm e per un CRL di 84 mm da 1.9 mm; allo stesso modo, il 95° centile aumenta da 2.1 mm a 11 settimane (CRL di 45 mm) fino a 2.7 mm a 13 settimane e 6 giorni (CRL 84 mm) (Snjiders et al 1998).

Nello screening per i difetti cromosomici il rischio paziente-specifico viene calcolato moltiplicando il rischio a priori (calcolato sulla base dell'età materna e dell'epoca gestazionale) per una likelihood ratio, che dipende da quanto la misurazione dell'NT fetale si discosta dalla normale mediana per un feto dello stesso CRL (Delta del valore espresso in mm) (Figura 9–11).

Nello screening basato su marker biochimici su siero materno viene utilizzato un approccio differente nel valutare le modificazioni sieriche materne in relazione all'epoca gestazionale. Questo metodo si basa sulla trasformazione dei valori delle

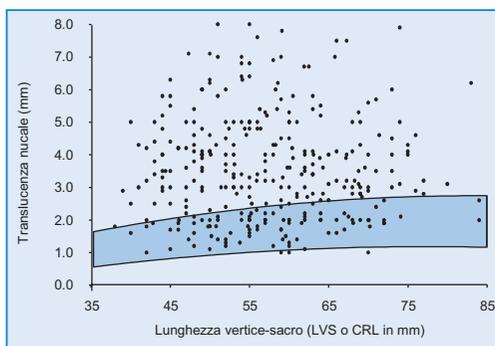


Figura 9. Misurazione della traslucenza nucale in 326 feti con trisomia 21 e rispettivi range di normalità in funzione del CRL (95° e 5° centile).

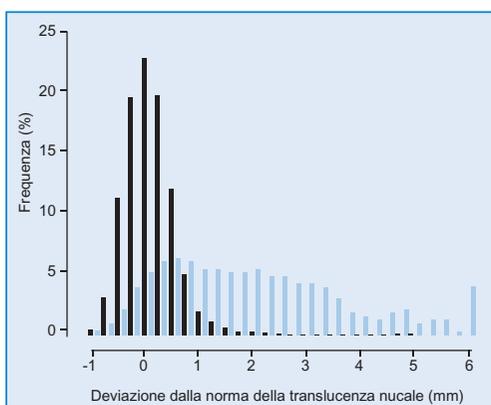


Figura 10. Distribuzione dello spessore della traslucenza nucale in feti cromosomicamente normali (barre nere) ed in 326 feti con trisomia 21 (barre blu) espressa come deviazione dalla normale mediana per un dato CRL.

concentrazioni ormonali in multipli ordinari della mediana (MoM) relativi a gravidanze di pazienti sane, valutate nella stessa epoca gestazionale. Essenzialmente viene calcolata una curva Gaussiana della distribuzione del $\log_{10}(\text{NT MoM})$ nelle gravidanze con feto sano ed in quelle con feto affetto da trisomia

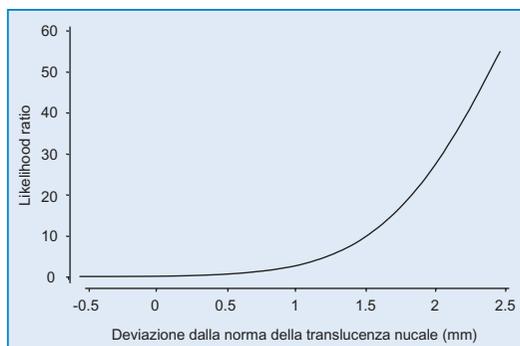


Figura 11. Likelihood ratio per la trisomia 21 in relazione alla deviazione dello spessore della traslucenza nucale dalla normale mediana per un dato CRL.

21 e viene utilizzata l' altezza della distribuzione di una particolare MoM, che costituisce la likelihood ratio per la trisomia 21, per modificare il rischio a priori (legato all' età materna) e calcolare il nuovo rischio paziente specifico.

Nello screening che utilizza l' NT, l' approccio che utilizza il Delta permette di calcolare accuratamente il rischio paziente specifico (Spencer et al 2003). Al contrario, è stato scoperto che il metodo che utilizza le MoM risulta essere inappropriato per questo scopo in quanto nessuno dei tre concetti che stanno alla base di questo metodo sono corretti. In primo luogo, nella popolazione sana la distribuzione dell' NT MoM e del $\log_{10}(\text{NT MoM})$ non sono di tipo Gaussiano; in secondo luogo, le deviazioni standard non si mantengono costanti durante la gravidanza e, in terzo luogo, la mediana delle MoM nella trisomia 21 non è una costante proporzione della mediana nelle gravidanze sane. Il metodo che utilizza le MoM risulta dunque sovrastimare il rischio di trisomia nelle donne che si sottopongono al test di screening a 11 settimane, mentre lo sottostima considerevolmente a 13 settimane.

Traslucenza nucale – misurazione

- L'età gestazionale deve essere compresa fra le 11 e le 13⁺⁶ settimane, e il CRL fra i 45 e gli 84 mm.
- Deve essere ottenuta una buona sezione sagittale del feto e l'NT deve essere misurata quando il feto è in una posizione neutrale.
- Si deve includere nell'immagine soltanto la testa fetale e la porzione superiore del torace. L'ingrandimento deve essere il maggiore possibile e sempre tale per cui, ad un aumento minimo della distanza fra i callipers, corrisponda una variazione della misurazione di soli 0.1 mm.
- Deve essere misurato lo spessore massimo della translucenza sottocutanea tra la cute ed i tessuti molli che ricoprono la colonna cervicale. Bisogna porre molta attenzione nel distinguere correttamente la cute fetale dalla membrana amniotica.
- I callipers devono essere posizionati sulle linee che definiscono la translucenza nucale; la croce del calliper deve essere posizionata in modo tale che sia difficilmente distinguibile nell'immagine in quanto deve confondersi all'interno della linea bianca dell'NT e non deve invece essere posizionata all'interno del fluido nucale.
- Durante l'ecografia deve essere ottenuta più di una misurazione dell'NT e la maggiore tra queste deve essere annotata.

Training e controllo della qualità nella misurazione dell'NT

Un adeguato training dell'ecografista e l'adesione a tecniche standard per la misurazione della translucenza nucale sono requisiti essenziali per una buona pratica clinica. Inoltre, il successo di un programma di screening necessita della presenza di un sistema di costante controllo dei risultati (audit) e continua valutazione della qualità delle immagini.

Tutti gli ecografisti che si occupano di ecografia fetale dovrebbero essere in grado di effettuare un'appropriata

misurazione del CRL ed ottenere una corretta sezione sagittale della colonna fetale. Per un ecografista è facile raggiungere, in poco tempo, la competenza necessaria per misurare lo spessore della translucenza nucale. In ogni caso, l'abilità di misurare l'NT e la capacità di ottenere risultati riproducibili migliora con l'esercizio. Si riescono infatti ad ottenere buoni risultati dopo aver effettuato 80 ecografie per via transaddominale e 100 per via transvaginale.

Diversi studi hanno dimostrato che una revisione continua delle immagini ed un controllo della distribuzione delle misurazioni dell'NT sono essenziali per valutare la qualità di un centro e sono anche utili nell'identificare il singolo ecografista i cui risultati si dovessero allontanare dalla performance media. Si è osservato come le variazioni fra osservatori vengano ridotte notevolmente dopo una fase iniziale di apprendimento e dopo che l'ecografista ha ricevuto i risultati del controllo della distribuzione delle misurazioni e della qualità delle immagini.

La Fetal Medicine Foundation (FMF), una charity registrata in Inghilterra, ha stabilito un processo di training e controllo della qualità degli operatori al fine di introdurre in maniera appropriata nella pratica clinica lo screening mediante translucenza nucale. Il training è basato su di un corso teorico, su istruzioni pratiche mirate ad ottenere una corretta immagine ed effettuare una corretta misurazione dell'NT e sulla valutazione di un logbook di immagini. Nella verifica delle immagini viene valutato che l'ingrandimento sia adeguato, che la sezione del feto sia realmente sagittale, che la testa sia in posizione neutrale, che la membrana amniotica venga visualizzata separatamente da quella nucale e che i calliper siano posizionati correttamente. Un continuo controllo di qualità si basa sulla valutazione della distribuzione delle misurazioni dell'NT (Figura 12) e sull'esame di un campione di immagini ottenute da ciascun ecografista coinvolto nel programma di screening.

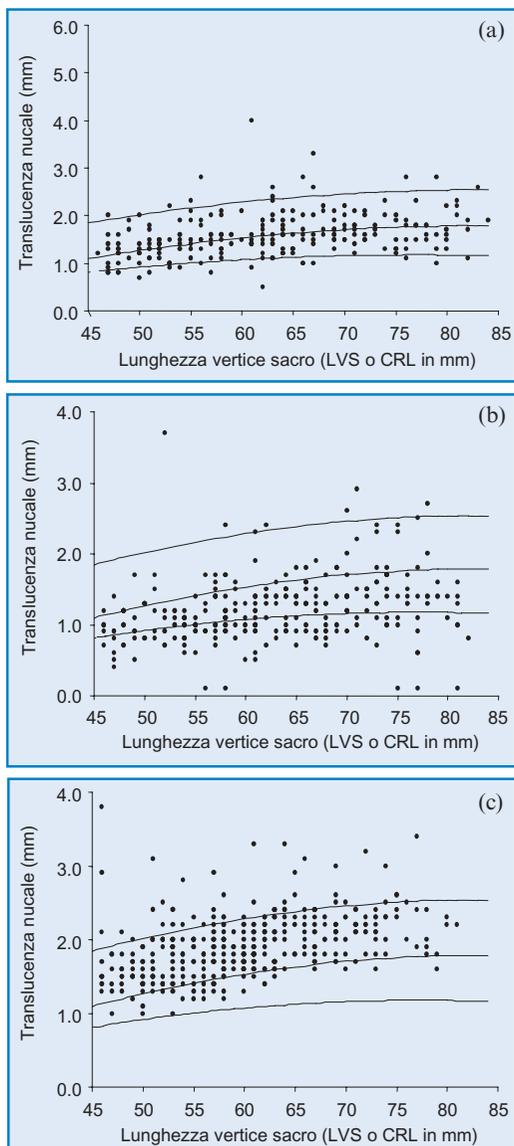


Figura 12. Distribuzione della traslucenza nucale fetale. In (a) la distribuzione è corretta, in (b) le misurazioni sono sottostimate, in (c) le misurazioni sono sovrastimate.

Translucenza nucale – training ed assicurazione della qualità

- Un adeguato training dell' ecografista e l' adesione a tecniche standard per la misurazione della translucenza nucale sono requisiti essenziali per una buona pratica clinica.
- Il successo di un programma di screening necessita di un sistema di costante controllo dei risultati e continua valutazione della qualità delle immagini.
- Il training è basato su di un corso teorico, su istruzioni pratiche su come ottenere una corretta immagine ed effettuare una corretta misurazione dell' NT e sulla valutazione di un logbook di immagini.
- Un continuo controllo di qualità si basa sulla valutazione della distribuzione delle misurazioni dell' NT e sull' esame di un campione di immagini ottenute da ciascun ecografista coinvolto nel programma di screening.

Spessore della translucenza nucale e rischio di difetti cromosomici

In uno studio effettuato nel 1992 in cui l' NT fetale veniva misurata prima della villocentesi per lo studio del cariotipo fetale, venne riportato che in un' elevata proporzione di feti affetti da difetti cromosomici lo spessore della translucenza nucale era aumentato (Nicolaidis et al 1992).

La medesima associazione è stata confermata in seguito da diversi altri studi all' inizio degli anni '90. Inoltre, combinando i dati derivanti da 17 studi che coinvolgevano un totale di 1690 pazienti con aumento della translucenza nucale fetale, si evidenziò che l' incidenza di difetti cromosomici era circa del 29% (Nicolaidis 2004). Vi erano tuttavia enormi differenze fra i vari studi nel riportare l' incidenza di difetti cromosomici, che variava dall' 11% all' 88%, a causa della differente distribuzione dell' età materna nella popolazione esaminata e della scelta del valore minimo di NT da considerarsi patologico, che variava dai 2 ai 10 mm.

Studi effettuati negli anni '90 hanno dimostrato che, in primo luogo, nelle gravidanze normali lo spessore della translucenza nucale aumenta con l' avanzare della gravidanza, in secondo luogo, l' NT fetale risulta aumentata nei feti affetti da trisomia 21 e da altri difetti cromosomici maggiori e, terzo, il rischio di trisomie può essere calcolato moltiplicando il rischio a priori, funzione dell' età materna e dell' epoca gestazionale, per la likelihood ratio che dipende dal grado di deviazione della misurazione dell' NT fetale dalla normale mediana per un dato CRL (Nicolaidis et al 1994, Pandya et al 1995).

È stato stimato che, in una popolazione gravida con una media di 28 anni di età, utilizzando come cut-off del rischio per definire il gruppo di pazienti con test di screening positivo 1 su 300, verrebbero identificate circa il 30% delle gravidanze affette da trisomia 21, per una percentuale di falsi positivi del 5%.

Translucenza nucale – calcolo del rischio paziente specifico

- Il rischio di trisomie viene calcolato moltiplicando il rischio a priori, derivato dall' età materna e dall' epoca gestazionale, per la likelihood ratio della translucenza nucale.
- La likelihood ratio della translucenza nucale dipende dal grado di deviazione della misurazione dell' NT dalla normale mediana per quel determinato CRL.

Impiego dello screening mediante translucenza nucale nella pratica clinica

Diversi studi prospettici hanno esaminato l' impiego dello screening mediante NT nella pratica clinica (Nicolaidis 2004).

In alcuni di questi studi, il gruppo di pazienti con "test di screening positivo" veniva definito sulla base di un valore di cut-off dell' NT mentre in altri veniva calcolato un rischio combinato, derivato dall' età materna e dal grado di deviazione della

misurazione dell' NT dalla normale mediana attesa per l' epoca gestazionale, per quel dato CRL.

Un importante risultato emerso da questi studi è stato che, in primo luogo, l' NT fetale poteva essere misurata con successo in più del 99% dei casi, secondo, vi erano inevitabili variazioni nella percentuale di falsi positivi e nella sensibilità fra i differenti studi a causa della diversa distribuzione dell' età materna nelle varie popolazioni e dei differenti cut-off utilizzati e terzo, nei dati combinati derivanti dallo studio di più di 200.000 gravidanze, inclusi più di 900 feti con trisomia 21, lo screening mediante NT, per una percentuale di falsi positivi del 5%, ha permesso di identificare più del 75% dei feti con trisomia 21 e altri difetti cromosomici maggiori, mentre per una percentuale di falsi positivi dell' 1% la sensibilità è stata del 60% (Nicolaidis 2004).

Nello studio più ampio, coordinato dalla FME, sono state esaminate 100.311 gravidanze con feto singolo da 306 ecografisti esperti nella misurazione dell' NT in 22 centri in Inghilterra (Snijders et al 1998). In tutti i casi è stato misurato il CRL e l' NT fetale ed è stato calcolato il rischio paziente specifico, sulla base dell' età materna, dell' epoca gestazionale e dello spessore dell' NT fetale. È stato raccolto il follow-up di 96.127 casi, compresi 326 casi con trisomia 21 e 325 con altri difetti cromosomici (Tabella 3). La mediana dell' epoca gestazionale al momento dello screening era di 12 settimane e la mediana dell' età materna di 31 anni.

Il rischio stimato per trisomia 21 era superiore a 1 su 300 nell' 8% delle gravidanze normali, nell' 82% di quelle con trisomia 21 e nel 78% di quelle con altri difetti cromosomici. Per una percentuale di falsi positivi del 5%, la sensibilità era del 77% (95% con intervallo di confidenza del 72–82%).

Il problema dell' aborto e della mortalità endouterina

Lo screening per i difetti cromosomici nel primo, piuttosto che nel secondo trimestre, presenta il vantaggio di una diagnosi

Tabella 3. Studio multicentrico coordinato dalla Fetal Medicine Foundation. Numero di gravidanze con spessore della translucenza nucale (NT) superiore al 95° centile e rischio stimato per la trisomia 21 superiore a 1 su 300 (basato sull'età materna, sulla translucenza nucale fetale e sulla misurazione del CRL) (Snijders et al 1998).

Cariotipo fetale	N	NT >95° centile	Rischio ≥1 su 300
Normale	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
Trisomia 21	326	234 (71.2%)	268 (82.2%)
Trisomia 18	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
Trisomia 13	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
Sindrome di Turner	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
Triploidie	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
Altre*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
Totale	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

*Delezioni, trisomie parziali, traslocazioni non bilanciate, aneuploidie dei cromosomi sessuali

prenatale precoce e, quindi di un' interruzione della gravidanza meno traumatica per quelle coppie che effettuano questa scelta. Un potenziale svantaggio è che lo screening precoce potrebbe identificare in maniera preferenziale quelle gravidanze con cromosomopatie che sono comunque destinate all' aborto spontaneo. Circa il 30% dei feti affetti da cromosomopatie va infatti incontro ad aborto o morte endouterina fra la 12^a settimana e il termine di gravidanza. Il problema dell' elevata incidenza di aborto spontaneo nei feti affetti da difetti cromosomici costituisce certamente una potenziale critica a tutte le metodiche di diagnosi prenatale, incluso lo screening biochimico del secondo trimestre, poiché l' aborto e la mortalità intrauterina fra la 16^a settimana ed il termine di gravidanza è comunque del 20%.

Negli studi di diagnosi prenatale è impossibile verificare quante delle gravidanze affette da trisomia 21 che sono state interrotte sarebbero risultate in nati vivi. È possibile tuttavia stimare l' impatto della diagnosi prenatale sulla prevalenza della trisomia

21 nei nati vivi. Questo può essere effettuato confrontando il numero di nati vivi affetti, con il numero stimato sulla base della prevalenza di trisomia 21 in funzione dell'età materna nei nati vivi e sulla distribuzione dell'età materna nella popolazione soggetta allo screening. Nello studio di screening della FME, combinando l'età materna con l'NT fetale, un cut-off di rischio di 1 a 300 era associato ad una percentuale di falsi positivi dell'8% e ad una sensibilità dell'82% (Snijders et al 1998). È stato stimato che la diagnosi prenatale, seguita dall'indagine invasiva e dall'interruzione volontaria delle gravidanze con feto affetto, ridurrebbe la prevalenza di trisomia 21 nei nati vivi del 78–82%.

Translucenza nucale– efficacia dello screening per la trisomia 21

- Studi prospettici su più di 200.000 gravidanze, inclusi più di 900 feti con trisomia 21, hanno dimostrato che lo screening mediante NT fetale, per una percentuale di falsi positivi del 5%, permette di identificare più del 75% dei feti affetti da trisomia 21.
- La translucenza nucale aumentata non necessariamente identifica quei feti trisomici che sono destinati a morire in utero.
- Il numero di feti con trisomia 21 identificati mediante NT è solo del 2–3% superiore al numero di gravidanze affette che potenzialmente risulterebbe in nati vivi.

Studi osservazionali

La capacità di effettuare una misurazione dell'NT che sia riproducibile, dipende da un training appropriato, dall'aderenza a tecniche standard per la misurazione e dalla motivazione dell'ecografista. L'importanza di queste tre componenti è ben illustrata dalla differenza nei risultati fra gli “*interventional studies*” (studi nei quali il risultato della misurazione dell'NT veniva preso in considerazione nel counselling della paziente) e gli “*observational studies*” (studi osservazionali), nei quali veniva

richiesto all' ecografista soltanto di annotare la misurazione dell' NT fetale senza prendere alcuna decisione sulla base del risultato (Nicolaides 2004). La misurazione dell' NT è stata ottenuta con successo in più del 99% dei casi negli “*interventional studies*” ma solo nel 75% dei casi negli studi osservazionali. Inoltre, negli “*interventional studies*” è stato riscontrato un aumento dell' NT nel 76.8% delle trisomie 21 e nel 4.2% dei feti cromosomicamente normali rispetto alle rispettive percentuali del 38.4% e del 5% negli studi osservazionali.

Negli studi osservazionali, le ecografie venivano spesso effettuate ad epoche gestazionali inappropriate e gli ecografisti o non erano adeguatamente preparati oppure non sufficientemente motivati nel misurare lo spessore della translucenza nucale. Per esempio, in uno di questi studi in cui era stato chiesto agli ecografisti di non utilizzare tempo extra al di là di quello necessario per misurare il CRL, la translucenza nucale fetale è stata misurata con successo soltanto nel 66% dei casi (Roberts et al 1995). In un altro studio il CRL è risultato inferiore ai 33 mm nel 54% dei casi e gli ecografisti, a cui era stato richiesto di misurare l' NT fetale in non più di 3 minuti, non sono stati in grado di effettuarlo nel 42% dei casi (Kornman et al 1996). Questi problemi metodologici sono stati ulteriormente evidenziati in uno studio su 47.053 gravidanze con feto singolo esaminate a 6–16 settimane (Wald et al 2003a). Nel 23% delle pazienti non è stato possibile effettuare una valida misurazione dell' NT perchè l' ecografia è stata eseguita ad un' epoca gestazionale inadeguata oppure gli ecografisti non erano in grado di ottenere la misurazione o nessuna delle immagini ottenute erano state giudicate di qualità accettabile.

Ulteriori evidenze sulla differenza fra “*observational*” e “*interventional studies*” sono state fornite da Crossley et al (2002). In questo studio osservazionale sono state reclutate 17.229 gravidanze e l' NT fetale è stata misurata soltanto nel 73% dei

casi mentre in uno studio successivo su più di 2000 gravidanze in cui l' esito dell' ecografia veniva comunicato alla donna, l' NT fetale è stata misurata correttamente nel 99.8% dei casi.

Traslucenza nucale fetale e biochimica su siero materno

Le gravidanze trisomiche sono associate a valori alterati delle concentrazioni di diversi prodotti di origine feto-placentare, fra i quali AFP, uE₃, free β -hCG, Inibina A e PAPP-A. Lo screening nel secondo trimestre mediante età materna e varie combinazioni di AFP, free β -hCG, uE₃, Inibina A e PAPP-A permette di identificare il 50–75% delle gravidanze affette da trisomia 21, per una percentuale di falsi positivi del 5%. Lo screening del primo trimestre che combina l' età materna ed i livelli di free β -hCG e PAPP-A su siero materno permette di identificare il 60% delle gravidanze affette per una percentuale di falsi positivi del 5%. Tuttavia, un elemento essenziale per lo screening biochimico è rappresentato da un' accurata datazione ecografica della gravidanza, altrimenti la sensibilità viene ridotta del 10% circa.

Traslucenza nucale fetale e biochimica materna nel primo trimestre

Nelle gravidanze affette da trisomia 21 a 12 settimane le concentrazioni su siero materno di free β -hCG risultano più elevate (circa 2 MoM) rispetto ai feti cromosomicamente normali, mentre i livelli di PAPP-A risultano inferiori (circa 0.5 MoM). La differenza nei livelli sierici di free β -hCG fra le gravidanze normali e quelle con trisomia 21 aumenta con l' avanzare dell' epoca gestazionale, mentre la differenza nei livelli di PAPP-A diminuisce con l' avanzare della gravidanza. Queste temporanee variazioni nei livelli dei marker, le loro interrelazioni e la loro associazione con il peso materno devono essere prese in considerazione ogniqualvolta vengono sviluppati algoritmi per la formulazione del rischio specifico per ogni paziente.

Non è stata dimostrata alcuna associazione significativa fra l' NT fetale ed i livelli sierici di free β -hCG e PAPP-A sia nella trisomia 21 che nelle gravidanze cromosomicamente normali e ne deriva dunque che questi marker biochimici ed ecografici possono essere combinati per ottenere uno screening più efficace rispetto ad entrambi i metodi considerati individualmente (Spencer et al 1999). Sei studi prospettici hanno confermato la fattibilità e l' efficacia della combinazione dell' NT fetale e dei livelli sierici di free β -hCG e PAPP-A. Nei dati combinati su di un totale di 38.804 gravidanze, comprese 182 con trisomia 21, la sensibilità per la trisomia 21, per una percentuale di falsi positivi del 5%, era dell' 86.3% (Nicolaidis 2004).

Nella trisomia 13 e 18 i livelli su siero materno di free β -hCG e PAPP-A sono diminuiti. Nei casi di anomalie dei cromosomi sessuali i livelli di free β -hCG sono normali ma quelli di PAPP-A sono diminuiti. Nelle triploidie di origine paterna i livelli di free β -hCG sono molto aumentati mentre quelli di PAPP-A solo lievemente diminuiti. Le triploidie di origine materna sono invece associate a livelli di free β -hCG e PAPP-A estremamente ridotti. Lo screening mediante combinazione dell' NT fetale e dei livelli sierici materni di free β -hCG e PAPP-A permette di identificare circa il 90% di tutti i difetti cromosomici, per una percentuale di falsi positivi dell' 1%, oltre al 5% necessario per lo screening della trisomia 21.

Sono stati raggiunti importanti risultati grazie all' introduzione di una nuova tecnica per le analisi biochimiche (random access immunoassay using time-resolved-amplified-cryptate-emission) che fornisce misurazioni automatizzate, precise e riproducibili entro 30 minuti dal prelievo ematico materno. Questo ha reso possibile la combinazione dei test biochimici ed ecografici e la consulenza con i genitori nel corso di un' unica visita per la valutazione precoce del rischio fetale (OSCAR) (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b).

Traslucenza nucale fetale e biochimica materna nel secondo trimestre

Nelle donne che effettuano uno screening biochimico nel secondo trimestre dopo uno screening mediante NT nel primo trimestre il rischio a priori deve essere ricalcolato tenendo in considerazione il risultato dello screening del primo trimestre. Studi prospettici di screening mediante la combinazione dell' NT nel primo trimestre e della biochimica su siero materno nel secondo trimestre hanno riportato che, per una percentuale di falsi positivi del 5%, la sensibilità per la trisomia 21 (85–90%) è simile allo screening combinato del primo trimestre (Nicolaidis 2004).

Screening integrato del primo e secondo trimestre

Un modello statistico che ha combinato l' NT fetale ed i livelli di PAPP-A nel siero materno nel primo trimestre con i livelli di free β -hCG, uE₃ ed inibina A nel secondo trimestre ha stimato che, per una percentuale di falsi positivi del 5%, la capacità di identificare i feti affetti da trisomia 21 potrebbe essere del 94% (Wald et al 1999). Questo test presume che vi sia una completa disponibilità da parte della paziente sia nel partecipare ad uno screening che viene attuato in due stadi separati, a distanza di un mese uno dall' altro, sia nel sottoporsi ad un esame ecografico senza ricevere alcuna informazione in merito alle condizioni del feto, sia nell' accettare una diagnosi ed un' eventuale interruzione di gravidanza nel secondo piuttosto che nel primo trimestre di gravidanza. È quindi probabile che, anche qualora venisse dimostrato in studi prospettici che le stime della sensibilità di questo test siano attendibili, questo particolare test non raggiungerà mai una vasta accettabilità clinica.

Alcuni dei problemi logistici nell' impiego di un test integrato sono stati evidenziati dai risultati di uno studio multicentrico osservazionale (SURUSS) che ha valutato gli screening per la trisomia 21 del primo e del secondo trimestre (Wald et al 2003a).

L'obiettivo di questo studio era di ottenere una misurazione dell' NT fetale nel primo trimestre, di raccogliere un campione di siero e di urine nel primo e nel secondo trimestre e di basare ogni scelta sui risultati sul siero nel secondo trimestre, mentre tutti gli altri dati venivano analizzati retrospettivamente. Delle 47.053 donne reclutate tuttavia soltanto il 60% ha completato tutti i componenti del protocollo. In questo studio vi erano 101 feti con trisomia 21 ed immagini soddisfacenti dell' NT sono state ottenute solo in 75 casi. I dati sono stati impiegati per derivare un modello statistico che ha suggerito che, per una percentuale di falsi positivi del 5%, con questo test integrato potevano essere identificati il 93% dei feti affetti da trisomia 21. È tuttavia probabile che questo modello sia poco accurato. Per esempio, per una percentuale di falsi positivi del 5%, la capacità prevista di identificare gli affetti era del 71% per il bi-test, del 77% per il tri-test e dell' 83% per il quadruplo-test, che sono sostanzialmente più elevate di quanto in realtà è emerso dalle percentuali rispettivamente del 61%, 66% e 75% riportate dagli stessi autori negli studi di screening prospettici (Wald et al 2003b).

Uno studio simile negli USA (trial FASTER) ha riportato le caratteristiche di un sottogruppo formato da 33.557 gravidanze con i dati completi del primo e del secondo trimestre, compresi 84 casi di trisomia 21 (Malone et al 2004). È stato stimato che, per una percentuale di falsi positivi del 5.4%, mediante quadruplo test può venire identificato il 90% dei feti affetti da trisomia 21.

Studi prospettici hanno dimostrato che esattamente gli stessi risultati sono ottenibili mediante uno screening con translucenza nucale, free β -hCG e PAPP-A già nel primo trimestre (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b). La prossima sfida nella diagnosi prenatale dei difetti cromosomici è dunque quella di far sì che quegli elevati standard di screening ecografico e biochimico che già si è dimostrato di poter ottenere nel primo trimestre, possano essere forniti a tutte le donne, piuttosto che concentrare la nostra

attenzione sullo sviluppo di modelli statistici teorici che oltre a non poter essere utilizzati nella pratica clinica, di nuovo spostano lo screening nel secondo trimestre invece che nel primo.

Screening mediante translucenza nucale e biochimica su siero materno

- Nelle gravidanze affette da trisomia 21 a 11–13⁺⁶ settimane le concentrazioni su siero materno di free β -hCG risultano più elevate (circa 2 MoM) e quelle di PAPP-A ridotte (circa 0.5 MoM) rispetto ai feti cromosomicamente normali.
- Non è stata dimostrata alcuna associazione significativa fra l' NT fetale ed i livelli sierici di free β -hCG e PAPP-A; questi marker biochimici ed ecografici possono dunque essere combinati per ottenere uno screening più efficace rispetto ad entrambi i metodi considerati individualmente.
- Nella trisomia 13 e 18 i livelli su siero materno di free β -hCG e PAPP-A sono diminuiti. Nelle anomalie dei cromosomi sessuali i livelli di free β -hCG sono normali, quelli di PAPP-A sono diminuiti. Nelle triploidie di origine paterna i livelli di free β -hCG sono molto aumentati mentre quelli di PAPP-A solo lievemente diminuiti. Le triploidie di origine materna sono invece associate a livelli di free β -hCG e PAPP-A estremamente ridotti. Lo screening mediante combinazione dell' NT fetale e dei livelli sierici materni di free β -hCG e PAPP-A permette di identificare circa il 90% di tutti i difetti cromosomici, per una percentuale di falsi positivi dell' 1%, oltre al 5% necessario per lo screening della trisomia 21.

ATTITUDINE DELLE DONNE VERSO LO SCREENING DEL PRIMO E DEL SECONDO TRIMESTRE

Gli studi che hanno analizzato le preferenze delle donne gravide in termini di metodi di screening hanno riportato che la maggior parte di queste preferisce che lo screening venga effettuato nel primo piuttosto che nel secondo trimestre di gravidanza. Una

critica allo screening mediante NT è stata che alcune donne con NT fetale aumentata devono andare incontro a decisioni non necessarie riguardo i test invasivi ed all' interruzione volontaria della gravidanza in feti affetti che sarebbero altrimenti andati incontro ad aborto spontaneo. In un sondaggio sulle preferenze delle donne, circa il 70% ha affermato che sceglierebbe comunque lo screening mediante NT anche se tutte le gravidanze con sindrome di Down andassero incontro ad aborto spontaneo prima del secondo trimestre (Mulvey e Wallace 2000). Le donne volevano sapere se il proprio feto era affetto da sindrome di Down, indipendentemente dall' esito della gravidanza e consideravano inoltre importante conoscere qual' era la ragione dell' aborto, qualora fosse avvenuto.

Importanza clinica del rispetto dell' autonomia

Il rispetto dell' autonomia è un principio fondamentale nell' etica medica e nel diritto. Questo principio etico impone al medico di aiutare la paziente a prendere la decisione corretta per poi attuare ciò che la paziente preferisce. L' importanza del rispetto dell' autonomia nel corso del primo trimestre è doppia. Prima di tutto, la diagnosi precoce delle anomalie fetali e l' opzione di una precoce interruzione volontaria di gravidanza che risulta importante per molte donne; secondo la maggior parte degli screening del primo trimestre permette di rassicurare le molte donne che preferirebbero non essere sottoposte ad indagine invasiva se il rischio è basso. Ne deriva che il provvedere al mantenimento di elevati livelli di qualità nello screening del primo trimestre migliora l' autonomia della donna gravida (Chasen et al 2001).

La scelta delle donne

- La maggior parte delle donne preferisce che lo screening e la diagnosi prenatale vengano effettuati nel primo piuttosto che nel secondo trimestre di gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004, Abstract 1*.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Sniijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Pandya PP, Sniijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

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.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.

2

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DEI DIFETTI CROMOSOMICI

Nel secondo trimestre, così come nel primo, ogni difetto cromosomico può presentare differenti anomalie che costituiscono un caratteristico pattern sindromico. In questo capitolo verranno descritte le caratteristiche ecografiche della trisomia 21 e degli altri principali difetti cromosomici e come si manifestano nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza.

ECOGRAFIA DEL PRIMO TRIMESTRE

A 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza tutti i principali difetti cromosomici si associano ad un aumento della translucenza nucale (NT) (Snijders et al 1998). Le mediane dell' aumento dell' NT sono simili nella trisomia 21, 18 e 13, ed i valori di NT sono di circa 2.5 mm al di sopra della normale mediana per quel dato CRL. Nella sindrome di Turner, invece, la mediana dell' NT è di circa 8 mm superiore alla norma.

Nella trisomia 21, oltre all' aumento dell' NT, si può riscontrare l' assenza dell' osso nasale nel 60–70% dei feti, l' ipoplasia dell' osso mascellare nel 25% ed alterazioni nell' onda velocimetrica del dotto venoso nell' 80%. La trisomia 18 si manifesta invece con un difetto di crescita ad insorgenza precoce, con tendenza

alla bradicardia, onfalocele (nel 30% dei casi), assenza dell' osso nasale (nel 50% dei casi) ed arteria ombelicale unica (nel 75% dei casi). La trisomia 13 è caratterizzata da tachicardia in più del 70% dei casi e difetto di crescita ad insorgenza precoce, megavescica, oloprosencefalia o onfalocele circa nel 40% dei casi. La sindrome di Turner è associata a tachicardia nel 50% dei casi e precoce insorgenza di ritardo di crescita fetale. Nella triploidia è presente un difetto di crescita ad insorgenza precoce e bradicardia nel 30% dei casi, oloprosencefalia, onfalocele o cisti della fossa cranica posteriore in circa il 40% dei casi e degenerazione molare della placenta nel 30% dei casi circa.

Assenza dell' osso nasale

Nel 1866 Langdon Down descrisse come una delle caratteristiche comuni ai pazienti affetti da trisomia 21 fosse il naso piccolo. Studi antropometrici in pazienti con sindrome di Down hanno riportato che la profondità della radice del naso risulta essere patologicamente corta nel 50% dei casi (Farkas et al 2001). Allo stesso modo, studi radiologici nel materiale abortivo di feti affetti da trisomia 21 hanno evidenziato assenza dell' ossificazione o ipoplasia dell' osso nasale circa nel 50% dei casi. Esami ecografici effettuati fra le 15 e le 24 settimane di gestazione hanno riportato che circa il 60% dei feti con trisomia 21 presenta un osso nasale piccolo o assente.

L' osso nasale può essere visualizzato nel corso di un esame ecografico effettuato a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza (Cicero et al 2001). Diversi studi hanno dimostrato un' elevata associazione fra l' assenza dell' osso nasale a 11–13⁺⁶ settimane e la trisomia del cromosoma 21, così come altri difetti cromosomici (Nicolaidis 2004). Nei dati combinati da differenti studi su di un totale di 15.822 feti, il profilo fetale è stato esaminato con successo

Valutazione dell' osso nasale

- L' età gestazionale deve essere compresa fra le 11 e le 13⁺⁶ settimane, ed il CRL fra i 45 e gli 84 mm.
- L' immagine deve essere ingrandita in modo tale che soltanto la testa fetale e la porzione superiore del torace siano inclusi nello schermo.
- Deve essere ottenuta una buona sezione sagittale del profilo fetale con il trasduttore mantenuto parallelo alla direzione del naso.
- Nell' immagine del naso devono essere presenti tre linee distinte. La linea superiore che rappresenta la cute e quella inferiore, che risulta essere più spessa e più ecogenica della cute sovrastante, rappresenta l' osso nasale. Una terza linea, per lo più in continuità con la cute, ma ad un livello più elevato, rappresenta la punta del naso.
- Nel periodo compreso fra le 11 e le 13⁺⁶ settimane, il profilo fetale può essere esaminato con successo in più del 95% dei casi.
- Nei feti con cariotipo normale l' incidenza di assenza dell' osso nasale è meno dell' 1% nella popolazione Caucasica e circa il 10% in quella Afro-Caraibica.
- L' osso nasale è assente nel 60–70% dei feti affetti da trisomia 21, circa nel 50% dei feti con trisomia 18 e nel 30 % dei feti con trisomia 13.
- Per una percentuale di falsi positivi del 5%, lo screening che combina l' ecografia per la valutazione della translucenza nucale e dell' osso nasale ed i livelli sierici materni di free β -hCG e PAPP-A può potenzialmente identificare più del 95% delle gravidanze affette da trisomia 21.
- È necessario che tutti gli ecografisti che effettuano una valutazione del rischio esaminando il profilo fetale ricevano un adeguato training ed un certificato di competenza nell' effettuare tale ecografia.

nel 97.4% dei casi e l' osso nasale è risultato assente nell' 1.4% dei feti con cariotipo normale e nel 69% dei feti con trisomia 21.

Una conclusione importante emersa da questi studi è stata che l' incidenza di osso nasale assente era in funzione di diverse variabili: diminuiva con il CRL e con l' aumento dello spessore dell' NT mentre era sostanzialmente più elevata nella razza Afro-Caraibica rispetto a quella Caucasica. Di conseguenza, nel calcolo della likelihood ratio per l' osso nasale nello screening della trisomia 21, devono essere effettuate le correzioni per queste variabili (Cicero et al 2004).

Screening integrato ecografico e biochimico nel primo trimestre

Uno studio caso-controllo comprendente 100 feti affetti da trisomia 21 e 400 feti con cariotipo normale, in gravidanze singole a 11–13⁺⁶ settimane di gestazione, ha esaminato la potenziale accuratezza dello screening per la trisomia 21 combinando la misurazione ecografica dell' NT fetale, la valutazione della presenza o assenza dell' osso nasale e la misurazione dei livelli di free β -hCG e PAPP-A nel sangue materno (Cicero et al 2003). È stato stimato che, per una percentuale di falsi positivi del 5%, la sensibilità per la trisomia 21 sarebbe stata del 97%.

Lunghezza vertice-sacro (LVS) o Crown-rump length (CRL)

Nella trisomia 18 e nelle triploidie si può osservare un difetto di crescita intrauterino moderatamente severo, mentre nella trisomia 13 e nella sindrome di Turner il difetto di crescita è lieve e nella trisomia 21 la crescita è sostanzialmente normale (Figura 1; Nicolaides et al 1996).

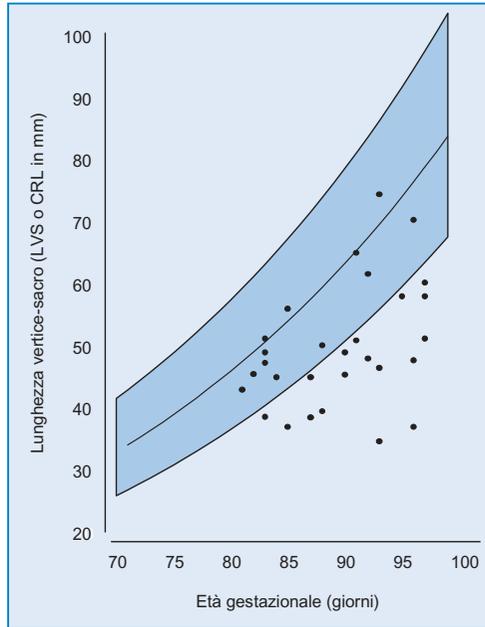


Figura 1. Lunghezza vertice-sacro (LVS o CRL) nei feti con triploidia rispetto ai rispettivi range di riferimento (media, 95° e 5° centile) per l'età gestazionale nei feti con corredo cromosomico normale.

CRL e difetti cromosomici

- La trisomia 18 e la triploidia sono associate ad un difetto di crescita intrauterino moderatamente severo.
- La trisomia 13 e la sindrome di Turner sono associate ad un lieve difetto di crescita intrauterino.
- Nella sindrome di Down la crescita è sostanzialmente normale.

Lunghezza dell' osso mascellare

Langdon Down notò che negli individui affetti da trisomia 21 “il volto appare piatto” e questo può essere la conseguenza di un iposviluppo dell' osso mascellare. Studi antropometrici e radiologici in pazienti affetti da sindrome di Down hanno infatti

dimostrato che in più del 50% dei casi vi è un iposviluppo mascellare (Farkas et al 2001).

L'osso mascellare fetale può essere facilmente visualizzato e misurato durante un'ecografia effettuata a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza (Cicero et al 2004). Bisogna ottenere anzitutto una buona scansione sagittale del profilo fetale e, successivamente, è necessario angolare il trasduttore lateralmente, in modo tale da visualizzare contemporaneamente sia la mascella che la mandibola fetale, comprendendo il ramo ed il processo condiloideo (Figura 2). Nei feti con corredo cromosomico normale la lunghezza dell'osso mascellare aumenta in maniera lineare con l'avanzare dell'epoca gestazionale, circa di 0.1 mm per ogni mm di crescita del CRL. Nei feti con trisomia 21 la mediana della lunghezza dell'osso mascellare è significativamente inferiore alla normale mediana per quel determinato CRL, di circa 0.7 mm. Vi è però una significativa associazione fra la lunghezza dell'osso mascellare e lo spessore della translucenza nucale ed inoltre, nei

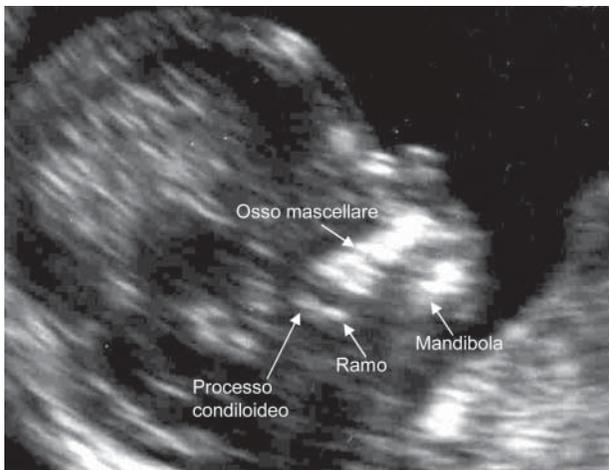


Figura 2. Immagine ecografica di un feto a 12 settimane di gravidanza che dimostra come misurare la lunghezza dell'osso mascellare.

feti che presentano assenza dell' osso nasale, la mascella è più corta rispetto a quelli con l' osso nasale presente. Rimane comunque ancora da determinare il contributo dell' osso mascellare, analizzato singolarmente, nello screening per la trisomia 21. Nei feti con altri difetti cromosomici non sono state osservate differenze nella lunghezza dell' osso mascellare rispetto alla norma.

Lunghezza dell' orecchio

Nei neonati le orecchie piccole rappresentano una delle caratteristiche cliniche tipiche della sindrome di Down. Le orecchie fetali possono essere facilmente visualizzate e misurate durante un' ecografia effettuata a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza (Sacchini et al 2003). Sebbene nei feti affetti da trisomia 21 la mediana della lunghezza dell' orecchio fetale sia significativamente inferiore alla norma per quel determinato CRL, il grado di deviazione dalla norma è troppo esiguo perchè questo parametro possa essere utile nello screening per la trisomia 21.

Lunghezza del femore e dell' omero

La trisomia 21 è caratterizzata da bassa statura e, durante il secondo trimestre di gravidanza, questa condizione è associata ad una relativa brevità del femore ed ancor più dell' omero. A 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza la mediana della lunghezza del femore e dell' omero è significativamente inferiore alla norma per quel determinato CRL, ma il grado di deviazione dalla norma è troppo ridotto perchè questo parametro sia di alcuna utilità nello screening per la trisomia 21 (Longo et al 2004).

Arteria ombelicale unica

L' arteria ombelicale unica (che si ritrova nell' 1% dei casi a termine di gravidanza) è associata a malformazioni di tutti gli organi

maggiori e a difetti cromosomici. Durante il primo trimestre di gravidanza le arterie ombelicali possono essere visualizzate, mediante l' utilizzo del Color Doppler, in una sezione trasversale obliqua dell' addome inferiore fetale, su entrambi i lati della vescica fetale, ed in continuità con l' inserzione del cordone ombelicale. A 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza la presenza di un' arteria ombelicale unica viene riscontrata nel 3% dei feti con cariotipo normale e nell' 80% dei feti con trisomia 18 (Rembouskos et al 2003). Nei feti con arteria ombelicale unica, il numero di casi di trisomia 21 non è significativamente differente dal numero stimato sulla base dell' età materna e dell' NT fetale. Al contrario, l' arteria ombelicale unica è associata ad un rischio sette volte maggiore di trisomia 18. Un' elevata proporzione di feti con trisomia 18 presenta comunque altre anomalie che sono facilmente identificabili durante l' ecografia delle 11–13⁺⁶ settimane e molte altre malformazioni che sono riscontrabili a 16–20 settimane. È quindi difficile che il riscontro di un' arteria ombelicale unica di per sè costituisca un' indicazione ad effettuare lo studio del cariotipo fetale.

Megavesica

La vescica fetale può essere visualizzata ecograficamente nell' 80% dei feti a 11 settimane di gestazione ed in tutti i casi a 13 settimane. A quest' epoca gestazionale il diametro maggiore della vescica fetale è solitamente inferiore ai 6 mm. La megavesica fetale, nel primo trimestre, viene definita come diametro longitudinale della vescica maggiore o uguale a 7 mm e la si può ritrovare in 1 su 1500 gravidanze (Figura 3). Quando il diametro longitudinale della vescica è compreso fra 7 e 15 mm l' incidenza di difetti cromosomici, per lo più trisomia 13 e 18, è circa del 20%, ma nel gruppo con cariotipo normale si osserva una

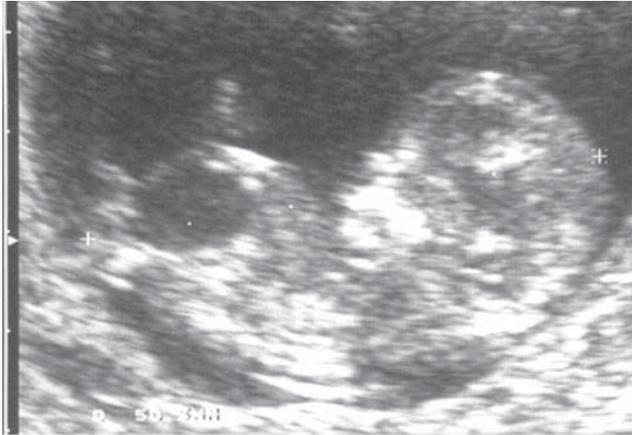


Figura 3. Immagine ecografica di un feto a 12 settimane con megavesicica.

risoluzione spontanea della megavesicica nel 90% dei casi (Liao et al 2003). Al contrario, quando il diametro longitudinale della vescica è maggiore di 15 mm, l'incidenza di difetti cromosomici è del 10% circa e nel gruppo con cariotipo normale la condizione è associata invariabilmente ad un'uropatia ostruttiva progressiva. La megavesicica fetale si associa ad un aumento della translucenza nucale; ciò viene osservato nel 75% dei feti con difetti cromosomici e nel 30% di quelli cromosomicamente normali. Dopo aver considerato l'età materna e la translucenza nucale, la presenza di megavesicica fetale aumenta la likelihood ratio per la trisomia 13 e 18 di un fattore di 6.7.

Onfalocele

A 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza la prevalenza di onfalocele (Figura 4) è circa 1 su 1000 e questa risulta essere quattro volte maggiore rispetto all'incidenza che si ritrova nei nati vivi. L'incidenza di difetti cromosomici, per lo più la trisomia 18, è circa del 60% a 11–13⁺⁶ settimane, mentre verso la metà della



Figura 4. Immagine ecografica di un feto a 12 settimane affetto da trisomia 18 con onfalocele e aumento della translucenza nucale.

gravidanza è soltanto del 30% e nei neonati del 15%. Il rischio di trisomia 18 aumenta con l'avanzare dell'età materna e, poiché questa trisomia è associata ad un'elevata mortalità endouterina, la sua prevalenza diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale. Al contrario, la percentuale di mortalità endouterina nei feti con onfalocele e cariotipo normale è sovrapponibile a quella dei feti in cui non venga riscontrata questa anomalia. Di conseguenza, la prevalenza dell'onfalocele ed il rischio di difetti cromosomici associati, aumenta con l'avanzare dell'età materna e diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale (Snijders et al 1995).

Cisti dei plessi corioidei, pielectasia e focus iperecogeno cardiaco

Nel periodo compreso fra le 11 e le 13⁺⁶ settimane la prevalenza di cisti dei plessi corioidei, pielectasia e focus iperecogeno cardiaco sono rispettivamente del 2.2, 0.9 e 0.6% (Whitlow et al 1998). Studi preliminari hanno suggerito che, come avviene nel

secondo trimestre, anche nel primo trimestre la prevalenza di questi marker possa essere più elevata nei feti con difetti cromosomici rispetto ai feti con cariotipo normale. Per poterne tuttavia calcolare la likelihood ratio è necessario effettuare uno studio che comprenda molti più feti con difetti cromosomici al fine di poter determinare la reale prevalenza di questi marker.

Volume placentare

Il volume placentare, determinato a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza mediante ecografia tridimensionale, aumenta con l' aumentare del CRL. Nella trisomia 21 il volume placentare non è significativamente differente dalla norma, mentre nella trisomia 18 è sostanzialmente diminuito.

Frequenza cardiaca fetale

Nelle gravidanze normali la frequenza cardiaca fetale (FHR) aumenta da 100 bpm a 5 settimane di gravidanza fino a 170 bpm a 10 settimane, per poi diminuire a 155 bpm a 14 settimane. Intorno a 11–13⁺⁶ settimane la sindrome di Turner e la trisomia 13 si presentano con tachicardia fetale mentre nella trisomia 18 e nella triploidia si osserva bradicardia fetale (Figura 5; Liao et al 2001) e nella trisomia 21 si osserva un lieve aumento della FHR. La misurazione delle FHR è difficile possa migliorare lo screening per la sindrome di Down nel primo trimestre ma può essere di una certa utilità nell' identificare i feti affetti da trisomia 13.

Studio Doppler del dotto venoso

Il dotto venoso è uno shunt unico che conduce il sangue ossigenato proveniente dalla vena ombelicale direttamente nell' atrio di

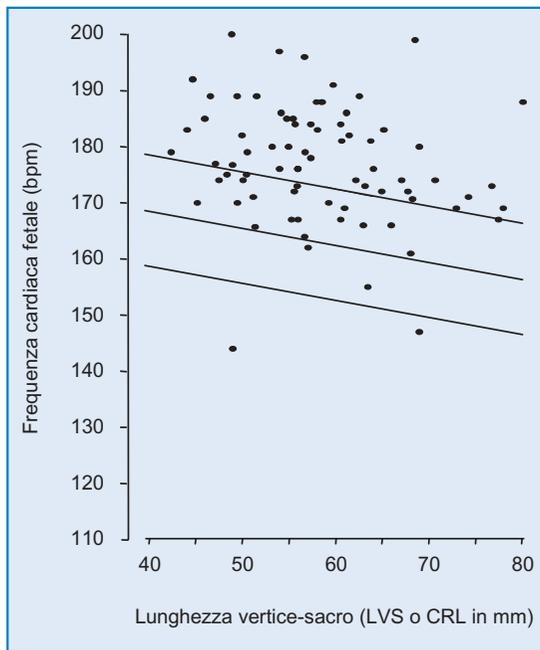


Figura 5. Frequenza cardiaca fetale nei feti con trisomia 13 rispetto ai valori di riferimento (media, 95° e 5° centile) per l'età gestazionale nei feti con cariotipo normale.

destra, e da qui nella circolazione coronarica e cerebrale, per mezzo di una via preferenziale attraverso il forame ovale. Il flusso ematico nel dotto venoso presenta una caratteristica onda trifasica, con un' elevata velocità durante la sistole (onda S) e la diastole (onda D) ventricolare, e un flusso anterogrado durante la contrazione atriale (onda A). Durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza la presenza di un' onda velocimetrica patologica, con onda "A" assente o invertita, è un chiaro segno di insufficienza cardiaca fetale.

A 11–13⁺⁶ settimane un' anomalia di flusso nel dotto venoso (Figura 6) è associata a difetti cromosomici, malformazioni

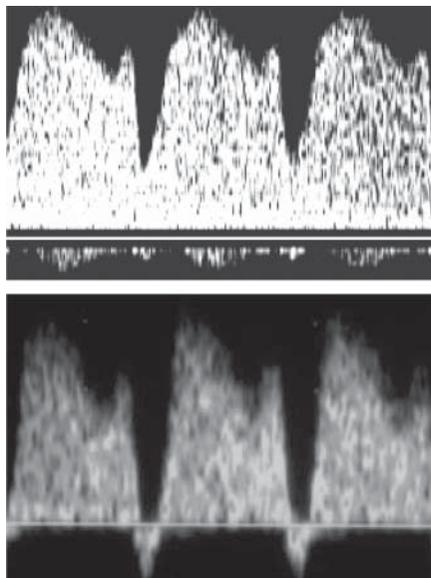


Figura 6. Onde velocimetriche nel dotto venoso fetale a 12 settimane di gravidanza che dimostrano una normale onda di flusso (sopra) ed un' anomalia dell' onda "A" (sotto).

cardiache e prognosi fetale sfavorevole (Matias et al 1998, Borrell et al 2003). Sono stati effettuati diversi studi in centri specializzati, su più di 5000 gravidanze, comprendenti 280 feti con sindrome di Down, che hanno dimostrato che fra le 11 e le 13⁺⁶ settimane vi è un' anomalia di flusso nel dotto venoso nell' 80% dei feti con trisomia 21 e nel 5% dei feti con cariotipo normale (Nicolaidis 2004). È presente inoltre soltanto una debole o nulla associazione fra l' aumento dell' NT fetale e l' incidenza di anomalie del dotto venoso. Questi dati recenti indicano che la valutazione del dotto venoso può essere combinata con la misurazione della translucenza nucale per migliorare l' efficacia dello screening ecografico per la trisomia 21. La valutazione del flusso nel dotto venoso richiede tuttavia molto tempo ed operatori estremamente qualificati e, al

momento, non è certo se verrà incorporata nello screening del primo trimestre; potrebbe essere tuttavia utilizzato in centri specialistici per ricalcolare il rischio di difetti cromosomici nelle pazienti con risultato borderline.

Anomalie dell' onda velocimetrica nel dotto venoso e difetti cromosomici

- A 11–13⁺⁶ settimane si può osservare un' anomalia di flusso nel dotto venoso nel 5% dei feti cromosomicamente normali, nell' 80% di quelli con trisomia 21 e complessivamente nel 75% di tutti i difetti cromosomici.
- La valutazione del dotto venoso può essere combinata con l' NT fetale per migliorare l' efficacia dello screening ecografico precoce per la trisomia 21.
- La valutazione del flusso nel dotto venoso richiede molto tempo ed operatori estremamente esperti. È quindi difficile che possa essere incorporata nello screening del primo trimestre ma potrebbe essere utilizzata in centri specialistici per ricalcolare il rischio di difetti cromosomici nelle pazienti con risultato borderline.

Doppler negli altri vasi

Arterie uterine

Gli studi Doppler delle arterie uterine a 11–13⁺⁶ settimane non hanno evidenziato alcuna differenza significativa nell' indice di pulsatilità fra i feti con cariotipo normale e quelli con cariotipo anomalo. Quindi, l' elevata mortalità intrauterina ed il difetto di crescita fetale che si manifestano nelle maggiori cromosomopatie, probabilmente non sono causati da un' anomala invasione placentare nel primo trimestre di gravidanza.

Arteria ombelicale

Il Doppler dell'arteria ombelicale non è utile nello screening per la trisomia 21; tuttavia, nella trisomia 18 è presente un' aumento dell' impedenza al flusso nell' arteria ombelicale, e nel 20% dei casi vi è un persistente flusso invertito al termine della diastole (REDF).

Vena ombelicale

Nel secondo e nel terzo trimestre la presenza di pulsazioni nella vena ombelicale rappresenta un segno evidente di compromissione fetale. A 11–13⁺⁶ settimane sono presenti pulsazioni nella vena ombelicale nel 25% dei feti cromosomicamente normali e nel 90% dei feti affetti da trisomia 13 e 18. Nei feti con trisomia 21 invece la prevalenza di flusso venoso pulsatile non è significativamente differente da quella dei feti cromosomicamente normali.

Vena giugulare ed arteria carotide

Non sono state dimostrate significative associazioni fra l' indice di pulsatilità della vena giugulare, dell' arteria carotide e l' NT fetale, e non vi sono differenze significative fra i feti con corredo cromosomico normale e patologico.

ECOGRAFIA DEL SECONDO TRIMESTRE

Nel secondo trimestre, così come nel primo, ogni difetto cromosomico può presentare differenti anomalie che costituiscono un caratteristico pattern sindromico (Tabella 1, Snijders e Nicolaides 1996, Nicolaides et al 1992). È dunque consigliabile

Tabella 1. Malformazioni caratteristiche di ciascun difetto cromosomico.

	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13	Triploidia	Turner
Ventricolomegalia	+	+	+	+	
Oloprosencefalia			+		
Cisti dei plessi corioidei		+			
Complesso di Dandy Walker		+	+		
Labiopalatoschisi		+	+		
Micrognazia		+		+	
Ipoplasia nasale	+				
Edema nucale	+	+	+		
Igroma cistico					+
Ernia diframmatica		+	+		
Anomalie cardiache	+	+	+	+	+
Onfalocele		+	+		
Atresia duodenale	+				
Atresia esofagea	+	+			
Anomalie renali	+	+	+	+	+
Brevità degli arti	+	+		+	+
Clinodattilia	+				
Sovrapposizione delle dita		+			
Polidattilia			+		
Sindattilia				+	
Piede torto		+	+	+	
Difetto di crescita fetale		+		+	+

che, ogniqualvolta viene identificata una malformazione od un soft marker nel corso di un esame ecografico di routine, venga effettuata un'attenta ricerca di qualsiasi altro segno di cromosomopatia noto per essere associato a quel determinato marker; qualora venisse identificata un'altra anomalia, il rischio verrebbe di conseguenza drasticamente aumentato. Nel caso invece di una malformazione apparentemente isolata, la decisione di eseguire o meno una procedura invasiva dipende sostanzialmente dal tipo di anomalia riscontrata.

Ecografia del secondo trimestre: espressione fenotipica dei difetti cromosomici

- La trisomia del cromosoma 21 è associata ad ipoplasia dell' osso nasale, edema nucale, malformazioni cardiache, foci iperecogeni cardiaci, atresia duodenale ed intestino iperecogeno, lieve idronefrosi, brevità del femore ed ancor più dell' omero, segno del sandalo, clinodattilia ed ipoplasia della falange intermedia del quinto dito.
- La trisomia 18 è associata ad una cranio con la caratteristica forma di fragola, cisti dei plessi corioidei, agenesia del corpo calloso, cisterna magna aumentata, labiopalatoschisi, micrognazia, edema nucale, malformazioni cardiache, ernia diaframmatica, atresia esofagea, onfalocele, solitamente contenente soltanto anse intestinali all' interno del sacco erniario, arteria ombelicale unica, malformazioni renali, intestino iperecogeno, mielomeningocele, difetto di crescita, arti corti, aplasia del radio, sovrapposizione delle dita, piede torto o "rocker bottom foot".
- La trisomia 13 è associata ad oloprosencefalia, microcefalia, anomalie facciali, anomalie cardiache e renali (spesso con reni aumentati di volume ed iperecogeni), onfalocele e polidattilia post-assiale.
- La triploidia in cui il set di cromosomi in sovrannumero è di origine paterna è associata a degenerazione molare della placenta e raramente la gravidanza persiste oltre la 20^a settimana. Quando invece il contributo doppio è di origine materna la gravidanza può continuare fino al terzo trimestre; la placenta appare di consistenza normale ma sottile ed il feto presenta un severo difetto di crescita asimmetrico. Solitamente è presente lieve ventricolomegalia, micrognazia, anomalie cardiache, mielomeningocele, sindattilia ed iperestensione dell' alluce (*hitch-hiker toe*).
- La sindrome di Turner è associata a voluminoso igroma cistico, edema generalizzato, versamento pleurico di lieve entità ed ascite, anomalie cardiache e "reni a ferro di cavallo" che vengono sospettati ecograficamente per la presenza di lieve idronefrosi bilaterale.

Ventricolomegalia

La prevalenza di ventricolomegalia alla nascita è di circa 1 su 1000. Fra le possibili cause ritroviamo i difetti cromosomici e genetici, l'emorragia cerebrale endouterina, le infezioni congenite, tuttavia in molti casi non è possibile identificare una evidente eziologia. La prevalenza totale di difetti cromosomici nella ventricolomegalia fetale è del 10% e quelli più comuni sono la trisomia 21, 18, 13 e la triploidia. La prevalenza di difetti cromosomici è maggiore nei casi in cui la ventricolomegalia è lieve o moderata rispetto a quelli in cui è severa.

Oloprosencefalia

La prevalenza di oloprosencefalia alla nascita è di circa 1 su 10.000. Sebbene in molti casi sia riscontrabile un difetto cromosomico o un disordine genetico sottostante, nella maggior parte dei casi l'eziologia non è nota. La prevalenza totale di difetti cromosomici nell'oloprosencefalia fetale è del 30% circa e quelli più comuni sono rappresentati dalla trisomia 18 e 13. L'oloprosencefalia è solitamente associata ad un'ampia varietà di difetti facciali della linea mediana. L'incidenza di difetti cromosomici risulta aumentata soltanto nei feti in cui l'oloprosencefalia è associata a difetti extra facciali e non in quei feti in cui l'oloprosencefalia è isolata oppure associata soltanto ad anomalie facciali.

Cisti dei plessi corioidei

Queste si ritrovano approssimativamente nel 2% dei feti fra la 16^a e la 24^a settimana di gravidanza ma in più del 95% dei casi scompaiono entro la 28^a settimana e non hanno alcun significato patologico. Vi è un'associazione fra cisti dei plessi corioidei e difetti cromosomici, in particolare la trisomia 18. La maggior parte dei feti con trisomia 18 presenta tuttavia anomalie multiple e quindi la scoperta di una cisti dei plessi corioidei dovrebbe

stimolare l' ecografista a ricercare altre caratteristiche della trisomia 18. Se le cisti sono apparentemente isolate, il rischio di trisomia 18 è solo di poco aumentato.

Complesso di Dandy-Walker

Questo termine si riferisce ad uno spettro di anomalie del verme cerebellare, dilatazione cistica del quarto ventricolo e cisterna magna ingrandita. La condizione viene classificata come malformazione di Dandy-Walker (agenesia parziale o completa del verme cerebellare ed aumento della fossa posteriore), variante di Dandy-Walker (agenesia parziale del verme cerebellare senza dilatazione della fossa posteriore) e mega cisterna magna (normale verme cerebellare e quarto ventricolo). La prevalenza alla nascita della malformazione di Dandy-Walker è circa di 1 su 30.000 nati. Le cause includono i difetti cromosomici, più di 50 differenti sindromi genetiche, le infezioni congenite ed i farmaci teratogeni, come il warfarin, ma la condizione può anche essere isolata. La prevalenza totale di difetti cromosomici è del 40% circa e solitamente sono rappresentati dalla trisomia 18 o 13 e dalla triploidia.

Labiopalatoschisi

La labioschisi e/o la palatoschisi si ritrovano approssimativamente in 1 su 800 nati vivi e sembra che nell' eziologia di questa condizione siano implicati sia fattori genetici che ambientali. Dopo la nascita si ritrovano difetti cromosomici in meno dell' 1% dei bambini con labiopalatoschisi; tuttavia nelle serie prima della nascita la prevalenza di difetti cromosomici è del 20% circa, per lo più trisomia 13 e 18. Questa apparente discrepanza deriva dal fatto che negli studi effettuati nel periodo prenatale la popolazione esaminata risulta preselezionata ed include molti feti con varie altre anomalie.

Micrognazia

La prevalenza di micrognazia alla nascita è di circa 1 su 1000. Questo costituisce un reperto aspecifico che viene però riscontrato in un' ampia varietà di sindromi genetiche e difetti cromosomici, per lo più la trisomia 18 e la triploidia. In due studi sulla micrognazia è stata riportata una prevalenza di difetti cromosomici del 60% ma in queste serie tutti i feti presentavano qualche altra malformazione associata e/o un difetto di crescita.

Ipoplasia dell' osso nasale

Studi ecografici effettuati fra la 15^a e la 24^a settimana di gravidanza hanno riportato come nel 65% dei feti affetti da trisomia 21 è presente un' ipoplasia dell' osso nasale definita come osso nasale non visualizzabile o che misura meno di 2.5 mm (Sonek e Nicolaides 2002, Cicero e al 2003). Nei feti con cariotipo normale la prevalenza di ipoplasia dell' osso nasale è legata all' origine etnica della madre costituendo meno dell' 1% nella razza Caucasica e fino al 10% nella razza Afro-Caraibica. È però prematuro effettuare speculazioni sulla possibilità di identificare accuratamente la trisomia 21 nel secondo trimestre mediante la combinazione dell' età materna, della biochimica sierica e della valutazione ecografica dell' osso nasale e degli altri marker ecografici. Tuttavia, sulla base dei dati a tutt' oggi disponibili, l' ipoplasia dell' osso nasale sembra essere il marker di trisomia 21 che da solo risulta essere più sensibile e più specifico nel secondo trimestre.

Ernia diaframmatica

La prevalenza dell' ernia diaframmatica alla nascita è di circa 1 su 4000 e la condizione è solitamente sporadica. La prevalenza di difetti cromosomici, per lo più rappresentati dalla trisomia 18, è circa del 20%.

Anomalie cardiache

Anomalie del cuore e dei grossi vasi si ritrovano in 4–7 su 1000 nati vivi e circa in 30 su 1000 morti endouterine. L'eziologia delle anomalie cardiache è eterogenea e probabilmente dipende dalla combinazione di fattori genetici ed ambientali. Anomalie cardiache vengono riscontrate in più del 90% dei feti con trisomia 18 o 13 e nel 40% di quelli con trisomia 21 o sindrome di Turner. Negli studi prenatali sono stati riportati difetti cromosomici nel 25% delle anomalie cardiache evidenziabili ecograficamente.

Onfalocele

La prevalenza di onfalocele alla nascita è circa di 1 su 4000. La condizione è solitamente sporadica ma, in alcuni casi, può essere presente una sindrome genetica associata. Difetti cromosomici, per lo più la trisomia 18 e 13, si ritrovano circa nel 30% dei casi verso la metà della gravidanza e nel 15% dei neonati. La prevalenza di difetti cromosomici è quattro volte maggiore quando il sacco erniario contiene soltanto anse intestinali rispetto ai casi in cui anche il fegato è erniato.

Atresia esofagea

La prevalenza alla nascita dell'atresia esofagea è circa di 1 su 3000. Nel 90% dei casi vi è associata una fistola tracheo-esofagea. Questa condizione è sporadica. Si riscontrano difetti cromosomici nel 3–4% dei neonati affetti. In epoca prenatale l'atresia esofagea si associa a difetti cromosomici nel 20% dei casi circa, rappresentati per lo più dalla trisomia 18.

Atresia duodenale

La prevalenza alla nascita dell'atresia o della stenosi duodenale è circa di 1 su 5000. Nella maggior parte dei casi questa

condizione è sporadica sebbene in alcuni casi vi sia un' ereditarietà di tipo autosomico recessivo. La trisomia 21 viene ritrovata circa nel 40% dei casi di atresia duodenale.

Anomalie del sistema urinario

Studi effettuati in epoca prenatale hanno stabilito che anomalie del tratto urinario si riscontrano frequentemente in molti difetti cromosomici. Il rischio di difetti cromosomici risulta simile indipendentemente dal fatto che nel feto vi sia un coinvolgimento renale uni o bilaterale, dal differente tipo di malformazione renale, dall' ostruzione dell' uretra o dell' uretere e dalla presenza di oligoidramnios o normale quantità di liquido amniotico. La prevalenza tuttavia di difetti cromosomici è doppia nella femmine rispetto ai maschi. Il pattern di difetti cromosomici e, di conseguenza, di malformazioni associate, è legato ai differenti tipi di anomalie renali. Nell' idronefrosi lieve quindi il difetto cromosomico più frequente è la trisomia 21 mentre nell' idronefrosi moderata o severa, nei reni multicistici o nell' agenesia renale i difetti più comuni sono la trisomia 18 e 13.

Anomalie degli arti

La trisomia 21, 18, la triploidia e la sindrome di Turner sono associate ad una relativa brevità delle ossa lunghe. La sindattilia è associata alla triploidia, la clinodattilia ed il segno del sandalo alla trisomia 21, la polidattilia alla trisomia 13, la sovrapposizione delle dita, il piede torto ed il “*rocker bottom foot*” (convessità della faccia plantare del piede con tallone prominente) alla trisomia 18.

Ritardo di crescita fetale

Il basso peso alla nascita è una delle caratteristiche comuni a molte cromosomopatie nonostante la prevalenza di difetti

cromosomici nei neonati piccoli per l'età gestazionale sia solo dell'1%. I dati derivati da studi postnatali tuttavia sottostimano l'associazione fra difetti cromosomici e ritardo di crescita in quanto molte gravidanze con feti affetti da cromosomopatie esitano in aborto spontaneo o morte endouterina. I difetti cromosomici che più frequentemente sono associati a ritardo di crescita endouterino sono la triploidia e la trisomia 18.

La più elevata prevalenza di difetti cromosomici la si riscontra nei casi in cui, oltre al ritardo di crescita, è presente anche un'anomalia strutturale fetale, o nei casi in cui il liquido amniotico è normale o aumentato e nel gruppo in cui lo studio Doppler delle arterie uterine e dell'arteria ombelicale è normale. Quindi il difetto di crescita dovuto a difetti cromosomici si manifesta diversamente dal difetto di crescita causato da insufficienza placentare che è caratterizzato da riduzione del liquido amniotico ed aumento dell'impedenza al flusso nelle arterie uterine e/o nell'ombelicale, con redistribuzione della circolazione fetale.

Anomalie maggiori

Quando l'ecografia del secondo trimestre evidenzia la presenza di anomalie maggiori è opportuno proporre alle pazienti lo studio del cariotipo fetale, anche se queste anomalie sono apparentemente isolate. La prevalenza di queste malformazioni è infatti piuttosto bassa e le implicazioni economiche risultano perciò limitate.

Se l'anomalia riscontrata è letale oppure è associata a severo handicap, come l'oloprosencefalia, allora lo studio del cariotipo fetale rappresenta una delle indagini necessarie per poterne definire le possibili cause ed il rischio di ricorrenza.

Se il difetto è potenzialmente trattabile chirurgicamente in epoca prenatale o postnatale, come ad esempio l'ernia diaframmatica,

può essere logico escludere la presenza di un difetto cromosomico sottostante, soprattutto perchè, per molte di queste condizioni, la cromosomopatia è frequentemente la trisomia 18 o 13.

Anomalie minori o soft marker

Le anomalie minori o i soft marker sono frequenti e non sono solitamente associati ad alcun handicap, a meno che non vi sia un difetto cromosomico sottostante. Lo studio del cariotipo fetale routinariamente in tutte le gravidanze che presentano questi soft marker avrebbe delle implicazioni notevoli sia in termini di perdite fetali che di costi economici. È dunque meglio basare il counselling da effettuare con la paziente sulla stima individuale del rischio per un determinato difetto cromosomico piuttosto che il consiglio arbitrario di sottoporsi ad un test invasivo perche “il rischio è elevato”.

Il rischio stimato può essere calcolato moltiplicando il rischio a priori (calcolato sulla base dell' età materna, dell' età gestazionale, della presenza nell' anamnesi di una precedente gravidanza con feto affetto e, laddove appropriato, il risultato dei precedenti screening mediante NT e/o biochimica nella gravidanza in corso) per la likelihood ratio di quella specifica anomalia o soft marker.

Nella Tabella 2 sono descritte le stime maggiormente attendibili della likelihood ratio positiva e negativa per ognuno dei più comuni marker di trisomia 21 (Nyberg et al 2001, Bromley et al 2002, Nicolaides 2003).

Anomalie maggiori o minori si ritrovano nel 75% dei feti con trisomia 21 e nel 10–15% dei feti cromosomicamente normali. Sulla base di questi dati, qualora non sia presente alcuna anomalia o marker evidenziabile, la likelihood ratio per la trisomia 21 è 0.30. In ogni caso la likelihood ratio viene calcolata dividendo la prevalenza di un determinato marker nelle

gravidezze con fetto affetto da trisomia 21 per la sua prevalenza nelle gravidezze cromosomicamente normali. Ad esempio, il focus iperecogeno cardiaco lo si ritrova nel 28.2% dei feti con trisomia 21 e nel 4.4% dei feti cromosomicamente normali; ne risulta dunque una likelihood ratio positiva di 6.41 (28.2 / 4.4) ed una likelihood ratio negativa di 0.75 (71.8 / 95.6). Di conseguenza l' identificazione di un focus iperecogeno aumenta il rischio di un fattore di 6.41 ma allo stesso tempo il fatto di non evidenziare questo marker, dovrebbe ridurre il rischio del 25%.

La medesima logica viene applicata per calcolare la likelihood ratio per ognuno dei sei soft marker presenti nella Tabella 2. Quindi, in una donna di 25 anni di età, che si sottopone ad un esame ecografico a 20 settimane di gravidanza, il rischio a priori è circa di 1 su 1000; se l' ecografia evidenzia la presenza di un focus iperecogeno cardiaco ma la plica nucale non è aumentata, l' omero ed il femore non sono corti e non vi è idronefrosi, intestino iperecogeno o un' anomalia maggiore, la likelihood ratio combinata è di 1.1 ($6.41 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.85 \times 0.87 \times 0.79$) e di conseguenza il suo rischio rimane circa al livello di 1 su 1000. Lo stesso avviene se l' unica anomalia riscontrata è una lieve idronefrosi (likelihood ratio di 1); al contrario, se il fetto presenta sia un focus iperecogeno intracardiaco che una lieve idronefrosi ma nessun' altra anomalia, la likelihood ratio combinata è di 8.42 ($6.41 \times 6.77 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.87 \times 0.79$) e di conseguenza il rischio aumenta da 1 su 1000 ad 1 su 119.

Non vi sono a tutt' oggi dati sulla correlazione fra questi marker ecografici nel secondo trimestre e l' NT fetale o i livelli sierici di free β -hCG o PAPP-A a 11–13⁺⁶ settimane. Non vi è però nemmeno una ragione eziopatologica che giustifichi una relazione fra i suddetti screening ed è dunque ragionevole assumere che siano indipendenti. Di conseguenza, nello stimare il rischio di una gravidanza mediante un marker, è logico tenere

in considerazione i risultati dei precedenti test di screening. Ad esempio, in una donna di 32 anni, a 20 settimane di gravidanza (rischio a priori 1 su 559), che ha effettuato una valutazione del rischio a 11–13⁺⁶ settimane mediante misurazione dell' NT fetale con il risultato di una riduzione del rischio di 7 volte (fino ad 1 su 3913), dopo la diagnosi di intestino ipercogeno nell' ecografia delle 20 settimane, il rischio stimato aumenta tre volte, fino ad 1 su 1304; per lo stesso marker ecografico, in assenza di uno screening precedente mediante NT, il rischio aumenterebbe da 1 su 559 a 1 su 186.

Vi sono alcune eccezioni in questo processo di screening sequenziale che si basano sull' indipendenza fra i risultati dei differenti screening. La presenza di edema nucale o di una malformazione cardiaca nell' ecografia effettuata a metà gravidanza non possono per esempio essere considerati indipendentemente dallo screening mediante NT a 11–13⁺⁶ settimane.

BIBLIOGRAFIA

- Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-6.
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96.
- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.
- Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8.
- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.
- Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19-22.
- Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.
- Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373-9.
- Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-3.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.
- Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143-7.
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380-4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

3

AUMENTO DELLA TRANSLUCENZA NUCALE NEI FETI CON CARIOTIPO NORMALE

L' aumento della translucenza nucale fetale (NT) è espressione fenotipica comune alla trisomia 21 e ad altri difetti cromosomici, ma è anche associata a morte endouterina e ad un vasto numero di malformazioni fetali, deformità, disgenesie e sindromi genetiche. Questo capitolo analizza l' outcome dei feti con aumento della translucenza nucale e cariotipo normale. Sulla base di questi dati è possibile valutare, per ogni gruppo di NT, la probabilità di sopravvivenza intrauterina e di partorire un figlio sano, che non presenti anomalie maggiori. Questi dati sono utili per poter effettuare una corretta consulenza con i genitori il cui feto presenta un aumento della translucenza nucale e nel programmare le successive indagini in maniera appropriata.

Nei feti con cariotipo normale lo spessore dell' NT aumenta con l' aumentare del CRL (o LVS). Infatti, per un CRL di 45 mm, la mediana ed il 95° centile dell' NT sono rispettivamente 1.2 e 2.1 mm, mentre per un CRL di 84 mm, sono 1.9 e 2.7 mm (Snijders et al 1998). Il 99° centile, al contrario, non viene modificato significativamente dalle dimensioni del CRL ed è rappresentato da 3.5 mm. Il termine translucenza nucale aumentata si riferisce ad una misurazione al di sopra del 95° centile e viene utilizzato indipendentemente dal fatto che la raccolta di fluido sia settata oppure no e che appaia confinata al collo o che ricopra interamente il corpo fetale. Dopo la 14^a

settimana di gravidanza l' NT aumentata solitamente va incontro a risoluzione spontanea, ma in alcuni casi evolve in edema nucale o in igroma cistico.

OUTCOME DEI FETI CON TRANSLUCENZA NUCALE AUMENTATA

In Tabella 1 è riassunta la relazione esistente fra spessore dell' NT e prevalenza di difetti cromosomici, aborto, morte endouterina e principali anomalie fetali (Souka et al 2004).

Difetti cromosomici

La prevalenza di difetti cromosomici aumenta in maniera esponenziale con l' aumentare dello spessore dell' NT (Tabella 1; Snijders et al 1998). Nel gruppo di feti affetti da cromosomopatie circa il 50% è rappresentato dalla trisomia 21, il 25% dalla trisomia 18 o 13, il 10% dalla sindrome di Turner, il 5% dalle triploidie ed il 10% da altri difetti cromosomici.

Tabella 1. Relazione esistente fra spessore dell' NT e prevalenza di difetti cromosomici, aborto, morte endouterina e principali anomalie fetali. Nell' ultima colonna è descritta la prevalenza stimata di partorire un figlio sano, che non presenti anomalie maggiori.

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%

Morte endouterina

Nei feti con cariotipo normale, la prevalenza di morte endouterina aumenta esponenzialmente con l' aumentare dell' NT, da 1.3% nei feti con valori di NT compresi fra il 95° ed il 99° centile, fino a circa il 20% per valori di NT di 6.5 mm o più (Tabella 1; Souka et al 2001, Michailidis e Economides 2001). La maggioranza delle morti endouterine avviene solitamente entro la 20^a settimana e si manifesta con un progressivo aumento dell' NT fino alla condizione di idrope severa.

Anomalie fetali

Si definiscono anomalie fetali maggiori quelle che richiedono un trattamento medico o chirurgico, oppure condizioni associate a handicap mentale. Diversi studi della letteratura hanno riportato che l' aumento dello spessore dell' NT fetale è associato ad un' elevata prevalenza di anomalie fetali maggiori. In un' analisi combinata di 28 studi, per un totale di 6153 feti con cariotipo normale ed NT aumentata, la prevalenza di anomalie maggiori è stata del 7.3% (Souka et al 2004). Vi sono comunque state importanti differenze fra i vari studi riguardo la prevalenza di anomalie maggiori, che variava dal 3% al 50%, per lo più a causa delle sostanziali differenze nella definizione dello spessore minimo dell' NT da considerarsi patologico, che variava dai 2 ai 5 mm.

La prevalenza di anomalie fetali maggiori nei feti con cariotipo normale ed aumento della translucenza nucale varia da 1.6% nei feti con NT inferiore al 95° centile, a 2.5% per valori di NT compresi fra il 95° ed il 99° centile ed aumenta in maniera esponenziale fino al 45% circa per valori di NT di 6.5 mm o più (Tabella 1; Souka et al 2001, Michailidis e Economides 2001).

Ritardo di sviluppo

Studi della letteratura che hanno esaminato il follow-up a lungo termine dei feti con NT aumentata ma cromosomicamente ed anatomicamente normali, hanno riportato una prevalenza di ritardo di sviluppo del 2–4% (Souka et al 2004). È tuttavia difficile assegnare un preciso valore a queste evidenze, poiché soltanto uno di questi studi aveva un gruppo di controllo da poter confrontare. Brady et al (1998) in questo studio hanno effettuato il follow-up clinico di 89 bambini che nella vita fetale avevano manifestato un valore dell' NT di 3.5 mm o più e 302 bambini in cui il valore dell' NT fetale era inferiore ai 3.5 mm. È stato osservato ritardo nei diversi stadi di sviluppo soltanto in un bambino per ogni gruppo.

ANOMALIE FETALI ASSOCIATE AD AUMENTO DELLA TRANSLUCENZA NUCALE

È stato riportato un numero sempre maggiore di anomalie nei feti con translucenza nucale aumentata e queste sono riassunte nella Tabella 2.

La prevalenza osservata di alcune anomalie, quali l' anencefalia, l' oloprosencefalia, la gastroschisi, le anomalie renali e la spina bifida, può non essere differente da quella osservata nella popolazione generale. Tuttavia, la prevalenza di malformazioni cardiache maggiori, dell' ernia diaframmatica, della *body stalk anomaly*, delle anomalie scheletriche e di alcune sindromi genetiche come l' iperplasia surrenale congenita, la sequenza deformativa da acinesia fetale, la sindrome di Noonan, la sindrome di Smith-Lemli-Opitz, l' atrofia muscolare spinale, appare essere sostanzialmente più elevata rispetto alla popolazione generale ed è dunque probabile che vi sia una reale associazione fra queste anomalie e l' aumento della translucenza nucale.

Tabella 2. Anomalie riscontrate nei feti con aumento dello spessore della translucenza nucale.

ANOMALIE

Anomalie del sistema nervoso centrale	Anomalie del tratto gastrointestinale	Anemie fetali
Acrania / anencefalia	Malattia di Crohn	Anemia di Blackfan Diamond
Agenesia del corpo calloso	Atresia duodenale	Porfiria eritropoietica congenita
Craniosinostosi	Atresia esofagea	Anemia diseritropoietica
Malformazione di Dandy Walker	Ostruzione del piccolo intestino	Anemia di Fanconi
Diastematielia		Infezione da Parvovirus B19
Encefalocele	Difetti genitourinari	Talassemia- α
Sindrome di Fowler	Genitali ambigui	
Oloprosencefalia	Iperplasia surrenalica congenita	Difetti neuromuscolari
Sindrome idroletale	Sindrome nefrosica congenita	Sequenza deformativa da acinesia fetale
Iniencefalia	Idronefrosi	Distrofia miotonica
Sindrome di Joubert	Ipospadi	Atrofia muscolare spinale
Macrocefalia	Reni policistici infantili	
Microcefalia	Sindrome di Meckel-Gruber	Difetti metabolici
Spina bifida	Megavesica	Sindrome di Beckwith-Wiedemann
Trigonocefalia C	Reni multicistici displastici	Gangliosidosi GM 1
Ventricolomegalia	Agenesia renale	Deficit della catena lunga della 3 idrossiacil-Coenzima A-deidrogenasi
		Mucopolisaccaridosi di tipo VII
Anomalie facciali	Anomalie scheletriche	Sindrome di Smith-Lemli-Opitz
Agnazia/micrognazia	Acondrogenesi	Rachitismo Vitamina D resistente
Labiopalatoschisi	Acondroplasia	Sindrome di Zellweger
Microftalmia	Distrofia toracica asfissiante	
Sindrome di Treacher-Collins	Osteocondrodiplosia di Blomstrand	Altre anomalie
	Nanismo campomelico	Body stalk anomaly
Anomalie della regione del collo	Displasia cleidocraniale	Sindrome di Brachmann-de Lange
Igroma cistico	Ipocondroplasia	Associazione di CHARGE
Lipoma del collo	Ipofofatasia	Deficienza del sistema immunitario
	Sindrome di Jarcho-Levin	Linfedema congenito
Anomalie cardiache	Cifoscoliosi	Sindrome EEC
Sindrome di Di George	Difetti da amputazione degli arti	Encefalopatia mioclonica neonatale
	Sindrome di Nance-Sweeney	Sindrome di Noonan
Anomalie polmonari	Osteogenesi imperfetta	Sindrome di Perlman
Malformazione adenomatoide cistica	Sindrome di Roberts	Sindrome di Stickler
Ernia diaframmatica	Sindrome di Robinow	Sindromi non specificate
Sindrome di Fryn	Sindrome coste-corte polidattilia	Severo ritardo nello sviluppo
	Sirenomelia	
Anomalie della parete addominale	Piede torto equinovaro	
Estrofia della cloaca	Nanismo Tanatoforo	
Onfalocele	Associazione di VACTER	
Gastroschisi		

Difetti cardiaci

È stata dimostrata una forte associazione fra l' aumento della translucenza nucale ed i difetti cardiaci, sia nei feti cromosomicamente normali che in quelli con difetti cromosomici (Hyett et al 1997, 1999). Dall' analisi della letteratura emergono otto studi che hanno analizzato l' efficacia dello screening mediante la misurazione della translucenza nucale per la diagnosi delle anomalie cardiache (Souka et al 2004). Complessivamente sono state esaminate 67.256 gravidanze e la prevalenza di anomalie cardiache maggiori è stata del 2.4 su 1000. Per una percentuale di falsi positivi del 4.9%, la possibilità di identificare un' anomalia cardiaca è risultata essere del 37.5%.

Una meta-analisi degli studi effettuati sui test di screening ha riportato che la possibilità di diagnosticare un' anomalia cardiaca, per valori di NT al di sopra del 95° e del 99° centile, era rispettivamente del 37% e del 31% (Makrydimas et al 2003). Nei feti con cariotipo normale, la prevalenza di difetti cardiaci maggiori aumenta in maniera esponenziale con l' aumentare dello spessore dell' NT, da 1.6 su 1000 nei feti in cui i valori dell' NT sono al di sotto del 95° centile, a circa l' 1% per valori di NT compresi fra 2.5–3.4 mm, 3% per valori di NT fra 3.5–4.4 mm, 7% per NT di 4.5–5.4 mm, 20% per NT di 5.5–6.4 mm e 30% per NT di 6.5 mm o più (Souka et al 2004).

Questi dati implicano che l' aumento dell' NT debba rappresentare un' indicazione per eseguire un' attento esame ecocardiografico fetale. La prevalenza totale di anomalie cardiache in questo gruppo di feti (1–2%) è sicuramente simile a quella che si ritrova nelle pazienti affette da diabete mellito o con storia ostetrica di precedente figlio affetto da malformazione cardiaca, che sono a tutt' oggi fra le indicazioni comunemente accettate per l' esame ecocardiografico fetale.

Al momento attuale, se si decidesse di utilizzare il 95° centile dello spessore dell' NT come cut-off per inviare una paziente in centri di riferimento per l' ecocardiografia fetale, questi centri potrebbero non essere sufficienti per poter far fronte alle potenziali richieste. Invece, la scelta di utilizzare come cut-off il 99° centile, determinerebbe soltanto un piccolo aumento della mole di lavoro a fronte di una prevalenza di anomalie cardiache maggiori molto elevata in questa popolazione.

Le pazienti il cui feto è stato identificato ad alto rischio per anomalie cardiache, mediante la misurazione della translucenza nucale, non devono attendere fino alla 20^a settimana di gravidanza per un' esame ecocardiografico specialistico. I miglioramenti nella risoluzione delle apparecchiature ecografiche attualmente permettono di effettuare un' ecocardiografia dettagliata, già nel primo trimestre di gravidanza. Un' ecografia specialistica, a partire dalla 13^a settimana, può effettivamente rassicurare la maggior parte dei genitori che non è presente un' anomalia cardiaca maggiore. Nei casi in cui è presente un' anomalia cardiaca maggiore, l' ecografia effettuata precocemente può portare a formulare la diagnosi corretta, o perlomeno far sorgere il sospetto, in modo tale da poter organizzare ecografie successive di controllo.

La migliore strategia di screening per le anomalie cardiache maggiori è rappresentata dall' esecuzione di un' ecocardiografia fetale nelle pazienti che si presentano con NT aumentata ad 11–13⁺⁶ settimane ed in quelle con anomalia delle quattro camere cardiache nell' ecografia del secondo trimestre. Queste due indicazioni sono complementari perché quelle malformazioni cardiache che non vengono riconosciute mediante lo studio delle quattro camere cardiache (quali la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grossi vasi e la coartazione dell' aorta, che sono raramente diagnosticate mediante un' esame ecografico di routine che valuta le quattro camere cardiache) possono presentarsi con aumento della translucenza nucale a 11–13⁺⁶ settimane.

Body stalk anomaly

Questa è un' anomalia letale, sporadica, che si ritrova circa in 1 su 10.000 feti a 11–13⁺⁶ settimane. È caratterizzata, ecograficamente, dalla presenza di un grave difetto della parete addominale, cifoscoliosi severa e cordone ombelicale corto con arteria ombelicale unica (Daskalakis et al 1997). La metà superiore del corpo fetale si trova intrappolato all' interno della cavità amniotica, mentre la metà inferiore si trova all' interno della cavità celomatica, suggerendo che una delle possibili cause di questa sindrome sia una precoce rottura della membrana amniotica, prima dell' oblitterazione della cavità celomatica. Sebbene l' NT fetale sia aumentata nell' 85% dei feti con tale anomalia, il cariotipo è solitamente normale.

Ernia diaframmatica

L' aumento della translucenza nucale è presente circa nel 40% dei feti con ernia diaframmatica, comprendendo più dell' 80% di quei feti che vanno incontro a morte neonatale a causa dell' ipoplasia polmonare e circa il 20% di quelli che sopravvivono (Sebire et al 1997). È possibile che, nei feti che si presentano con aumento della translucenza nucale ed ernia diaframmatica, l' erniazione intratoracica dei visceri addominali avvenga già nel corso del primo trimestre e, di conseguenza, la prolungata compressione toracica sia la causa dell' ipoplasia polmonare. Nei casi in cui l' ernia diaframmatica è associata ad una prognosi favorevole è possibile che l' erniazione intratoracica dei visceri addominali avvenga più tardivamente, soltanto nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza.

Onfalocele

A 11–13⁺⁶ settimane l' incidenza di onfalocele è circa di 1 su 1000 e l' incidenza di difetti cromosomici, per lo più la trisomia

18, è circa del 60% (Snijders et al 1995). Una translucenza nucale aumentata viene osservata circa nell' 85% dei feti con onfalocele associato ad una cromosomopatia e solo nel 40% dei feti con onfalocele e cariotipo normale.

Megavesicica

La megavesicica fetale, a 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza, è definita come diametro longitudinale della vescica di almeno 7 mm e si ritrova in circa 1 su 1500 gravidanze. La megavesicica si associa ad aumento della translucenza nucale, che viene osservata circa nel 75% dei feti con difetti cromosomici, per lo più la trisomia 13, e in circa il 30% di quelli con cariotipo normale (Liao et al 2003).

Sindromi genetiche

Le sindromi genetiche associate ad aumento della translucenza nucale sono riassunte nella Tabella 3.

FISIOPATOLOGIA DELL' AUMENTO DELLA TRANSLUCENZA NUCALE

L' eterogeneità delle condizioni associate all' aumento della translucenza nucale suggerisce che vi possa essere più di un meccanismo alla base dell' accumulo di fluido a livello della cute del collo fetale. Fra i possibili meccanismi ritroviamo l' alterata funzionalità cardiaca, la congestione venosa del capo e del collo, l' alterata composizione della matrice extracellulare, l' anomalo sviluppo del drenaggio linfatico, l' anemia o l' ipoproteinemia fetale e le infezioni congenite.

Tabella 3. Sindromi genetiche descritte nei feti con aumento della trasparenza nucale.

Sindrome genetica	Ereditarietà	Prevalenza alla nascita	Prognosi ed anomalie evidenziabili ecograficamente
Acondrogenesi	AR	1 su 40,000	Displasia scheletrica letale. Brevità estrema degli arti, torace ristretto, ipomeralizzazione dei corpi vertebrali. Normale mineralizzazione del cranio nel tipo II e scarsa nel tipo I.
Acondroplasia*	AD	1 su 26,000	Normale intelligenza ed aspettativa di vita. Brevità degli arti, macrocefalia, radice del naso appiattita, lordosi lombare. Il riscontro di brevità degli arti solitamente avviene dopo la 22 ^a settimana.
Iperplasia surrenalica*	AR	1 su 5,000	Deficit di uno degli enzimi della biosintesi del cortisolo, che determina un eccesso di precursori del cortisolo e di androgeni. Aumento dell'NT, genitali ambigui nelle femmine.
Distrofia toracica asfissiante	AR	1 su 70,000	Prognosi variabile dalla morte neonatale fino ad una sopravvivenza normale. Torace ristretto e brevità degli arti di tipo rizomelic, che può non divenire apparente fin dopo la 22 ^a settimana.
Sindrome di Beckwith-Wiedemann	Sporadica	1 su 14,000	In alcuni casi è presente ritardo mentale che sembra essere secondario ad un inadeguato trattamento dell'ipoglicemia. Circa il 5% sviluppa tumori durante l'infanzia, fra i più comuni il nefroblastoma e l'epatoblastoma. Fra le caratteristiche ecografiche ritroviamo la macrosomia e l'onfalocelo.
Anemia di Blackfan-Diamond	AD, AR	1 su 200,000	Anemia aplastica congenita che richiede terapia steroidea e ripetute trasfusioni sanguigne. È presente un aumentato rischio di neoplasie del sistema emopoietico, per lo più leucemie acute. Deformità del pollice, ipertelorismo, anomalie cardiache ed urogenitali.
Osteocondrodiplosia di Blomstrand	AR	Rara	Displasia scheletrica letale. Arti estremamente corti, torace ristretto, aumento della densità ossea.
Brachmann-Cornelia de Lange	AD	1 su 160,000	Handicap mentale. Difetto di crescita fetale, brevità degli arti, anomalie cardiache, ernia diaframmatica.
Displasia Campomelica	AR	1 su 200,000	Displasia scheletrica letale. Arti corti con torace stretto.
Associazione di CHARGE	Sporadica	Rara	Acronimo di coloboma oculare, anomalie cardiache, atresia delle coane, difetto di crescita e ritardo mentale, ipoplasia gonadica, anomalie dell'orecchio e/o sordità. Potrebbe non esservi alcun difetto evidenziabile ecograficamente a livello prenatale.
Displasia cleidocraniale	AD	Rara	Normale aspettativa di vita. Ipoplasia delle clavicole e dell'osso nasale.
Sindrome di DiGeorge	Sporadica	1 su 4,000	Nel 90% dei casi risultato di una delezione ex novo 22q 11. Caratterizzata da ipocalcemia neonatale dovuta ad ipoplasia delle ghiandole paratiroidei e suscettibilità alle infezioni secondaria ad ipoplasia od aplasia timica. Sono state evidenziate varie anomalie cardiache quali la Tetralogia di Fallot, l'arco aortico interrotto, l'irco aortico, l'arco aortico a destra e l'arteria succlavia destra aberrante. Bassa statura e difficoltà di apprendimento da lievi a moderate sono comuni in questa sindrome.

Tabella 3. Continua

Sindrome genetica	Ereditarietà	Prevalenza alla nascita	Prognosi ed anomalie evidenziabili ecograficamente
Anemia Diseritropoietica	AD, AR	Rara	Anemia congenita, solitamente lieve. In alcuni casi è presente anemia severa che si manifesta con idrope fetale.
Sindrome-Ectrodattilia-Displasia Ectodermica-Palatoschisi	AD	Rara	Ampia variabilità di espressioni fenotipiche. Difetti nei piedi e nelle mani, labioschisi e/o palatoschisi.
Porfiria eritropoietica (Malattia di Gunther)	AR	Rara	Solitamente si presenta durante l'infanzia con severa fotosensibilità cutanea e progressive lesioni bollose che portano ad infezioni, riassorbimento osseo, deformità cutanee ed anemia emolitica cronica. I casi più severi si presentano con idrope fetale.
Anemia di Fanconi	AR	1 su 22,000	Anemia congenita aplastica caratterizzata da pancitopenia ed instabilità spontanea dei cromosomi. L'età di comparsa e l'espressione fenotipica sono variabili. Potrebbero non esservi anomalie evidenziabili ecograficamente a livello prenatale.
Sequenza deformativa da acinesia fetale	AR, sporadica	Rara	Gruppo eterogeneo di condizioni che determinano una sequenza di contratture multiple e sporadiche delle articolazioni frequentemente associata a miopatie, neuropatie o anomalie del tessuto connettivo fetale. I casi severi si presentano con artrogriposi ed aumento dell'NT nel primo trimestre.
Sindrome di Fowler	AR	Rara	Vasculopatia proliferativa del sistema nervoso centrale che porta a distruzione, disorganizzazione e necrosi emorragica del cervello ancora in via di sviluppo. A livello prenatale si può evidenziare idranencefalia e artrogriposi.
Sindrome di Fryn	AR	1 su 15,000	Solitamente letale. Ernia diaframmatica, malformazioni delle dita, collo corto palmato.
Gangliosiidosi GM 1*	AR	Rara	Deterioramento neurologico progressivo che porta a precoce e severo ritardo dello sviluppo psicomotorio. La morte solitamente avviene entro i primi 10 giorni di vita in seguito ad infezioni polmonari. A livello prenatale è caratterizzata da visceromegalia ed edema generalizzato.
Sindrome idroletale	AR	1 su 20,000	Condizione letale caratterizzata da idrocefalo, agenesia del corpo colloso, labiopalatoschisi, micrognazia, polidattilia, piede torto e difetti cardiaci settali.
Ipocondroplesia	AD	1 su 26,000	Simile all'acondroplesia, caratterizzata da nanismo con brevità degli arti che si manifesta durante l'infanzia. A livello prenatale potrebbero esservi arti corti e macrocefalia.
Ipofostasia	AR	1 su 100,000	Suddivisa nella forma perinatale, infantile, giovanile e dell'adulto, a seconda dell'età di insorgenza dei sintomi. Nel tipo perinatale è presente ipomineralizzazione del cranio e della colonna, arti corti e torace ristretto.

Tabella 3. Continua

Sindrome genetica	Ereditarietà	Prevalenza alla nascita	Prognosi ed anomalie evidenziabili ecograficamente
Rene policistico infantile	AR	1 su 10,000	Suddiviso nella forma perinatale, neonatale, infantile e giovanile a seconda della severità della patologia e dell'età al momento della comparsa. Le caratteristiche ecografiche prenatali comprendono reni ingranditi ed iperecogenici e oligoidramnios.
Sindrome di Jarcho-Lévin	AR	1 su 500,000	Disordine eterogeneo caratterizzato da scoliosi e disorganizzazione della colonna. Si possono distinguere due tipi. La displasia spondilobarica in cui è presente un torace piccolo ed insufficienza respiratoria letale nell'infanzia e la displasia spondilocostale che è invece associata a sopravvivenza fino all'età adulta ma con un certo grado di disabilità fisica.
Sindrome di Joubert	AR	Rara	È caratterizzata da un grave ritardo mentale e di sviluppo. Solitamente questi bambini vanno incontro a morte nei primi 5 anni di vita. È presente parziale o completa assenza del verme cerebellare.
Deficit della catena lunga della 3 idrossiacil-Coenzima A-deidrogenasi*	AR	Rara	Disordine letale caratterizzato da ipotonia muscolare, cardiomiopatia, idropne.
Linfedema	AD	Rara	Ipoplasia/aplasia dei vasi linfatici che solitamente colpisce gli arti inferiori. Sono presenti tre sottotipi clinici: congenito (malattia di Milroy, presente alla nascita), precoce (ad insorgenza puberale) e tarda (ad insorgenza nella mezza età), con la forma linfedema congenito che risulta essere la più rara e la più severa delle tre. Possono non esservi segni ecografici a livello prenatale.
Sindrome di Meckel-Gruber	AR	1 su 10,000	Letale. Le caratteristiche tipiche sono l'encefalocele, i reni policistici bilaterali e la polidattilia.
Mucopolisaccaridiosi di tipo VII*	AR	Rara	Ritardo mentale, bassa statura, macrocefalia, difetto dell'udito, opacità corneali ed infezioni ricorrenti del tratto respiratorio inferiore.
Distrofia miotonica*	AD	1 su 25,000	Il difetto genetico è una sequenza trinucleotidica amplificata ripetuta nel gene per la proteina chinasi sul cromosoma 19. L'età di comparsa e la severità della malattia variano con il numero di ripetizioni. La mutazione può progressivamente peggiorare nelle successive generazioni e la forma severa congenita si manifesta quasi esclusivamente nei figli delle donne affette. Fra i segni ecografici a livello prenatale sono presenti una riduzione dei movimenti fetali e polidramnios nel terzo trimestre.
Sindrome di Nance-Sweeney	AR	Rara	Intelligenza ed aspettativa di vita normali. Brevità degli arti ed anomalie vertebrali.

Tabella 3. Continua

Sindrome genetica	Ereditarietà	Prevalenza alla nascita	Prognosi ed anomalie evidenziabili ecograficamente
Sindrome nefritica*	AR	1 su 8,000 in Finlandia	Insufficienza renale che richiede il trapianto renale entro i primi 4 anni di vita. Si può presentare a livello prenatale con idrope transitoria.
Sindrome di Noonan	AD	1 su 2,000	L'aspettativa di vita è probabilmente normale nei neonati che non presentano severi difetti cardiaci. In circa un terzo dei casi è presente lieve ritardo mentale. La maggior parte dei casi è diagnosticata a livello postnatale. Le caratteristiche ecografiche a livello prenatale comprendono: edema cutaneo, idrotorace, polidramnios e difetti cardiaci quali la stenosi polmonare e la cardiomiopatia ipertrofica ma queste possono essere evidenti soltanto nel corso del terzo trimestre.
Osteogenesi imperfetta di tipo II*	AR	1 su 60,000	Displasia scheletrica letale. Brevità degli arti, coste corte con fratture multiple, ipomineralizzazione del cranio.
Sindrome di Perlman	AR	Rara	Simile alla sindrome di Beckwith-Wiedemann. La mortalità fetale e neonatale raggiunge più del 60% e, in quelli che sopravvivono, vi è un' elevata incidenza di ritardo del neurosviluppo. Ecograficamente si può notare macrosomia progressiva e reni aumentati di volume.
Sindrome di Roberts	AR	Rara	Associata al riscontro citogenetico di prematura separazione dei centromeri e puffing. Caratterizzata da difetti simmetrici degli arti di gravità variabile (tetrafocomelia), schisi facciale, microcefalia e difetto di crescita.
Sindrome di Robinow	AR	Rara	Difetto scheletrico caratterizzato da avambracci corti, protrusione frontale, ipertelorismo ed anomalie vertebrali.
Sindrome coste-corte polidattilia	AR	Rara	Displasia scheletrica letale. È possibile distinguere 4 diversi tipi: Tipo I (Saldino-Noonan) caratterizzato da metafisi di lunghezza ridotta; tipo II (Majewski) caratterizzato da schisi facciali e fibia corta e sproorzionata; tipo III (Naumoff) caratterizzato da larghe metafisi con spigolature; tipo IV (Beemer-Langer) caratterizzato da schisi labiale mediana, coste estremamente corte e addome protrudente con ernia ombelicale. La diagnosi prenatale può venire effettuata mediante il riconoscimento degli arti corti, del torace ristretto e della polidattilia.
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz*	AR	1 su 20,000	Elevata mortalità perinatale ed infantile con severo ritardo mentale. Le evidenze ecografiche prenatali includono la polidattilia, i difetti cardiaci, i genitali esterni ambigui o di tipo femminile nei maschi.
Atrofia muscolare spinale di tipo 1*	AR	1 su 7,000	Progressiva debolezza muscolare che porta a morte prima del secondo anno di vita per insufficienza respiratoria. Solitamente viene riportata una riduzione dei movimenti fetali ed i sintomi solitamente compaiono alla nascita o fino ai sei anni di età.

Tabella 3. Continua

Sindrome genetica	Ereditarietà	Prevalenza alla nascita	Prognosi ed anomalie evidenziabili ecograficamente
Sindrome di Stickler	AD	1 su 10,000	Miopia progressiva che inizia nella prima decade di vita, e che determina distacco retinico e cecità, perdita dell' udito neurosensoriale, habitus marfanoidi con statura normale, cambiamenti degenerativi nelle varie articolazioni. Potrebbero non essere presenti evidenze di questa sindrome a livello prenatale, tuttavia in alcuni casi è presente schisi facciale o micrognazia.
Talassemia- α^*	AR	Frequente nella popolazione Mediterranea e Asiatica	Il locus alfa determina una catena polipeptidica, la catena α , che è presente nell' emoglobina dell' adulto ($\alpha 2, \beta 2$), in quella fetale ($\alpha 2, \gamma 2$) ed in quella embrionaria ($\alpha 2, \delta 2$). Solitamente sono presenti quattro copie del gene alfa. La mancanza di tutti quattro i geni α determina la forma omozigote dell' α -talassemia che si presenta con idrope fetale, solitamente nel secondo trimestre.
Displasia tanatofora*	Sporadica	1 su 10,000	Displasia scheletrica letale. Estrema brevità delle ossa lunghe, torace ristretto, cranio ampio con fronte prominente.
Sindrome di Treacher Collins	AD	1 su 50,000	Normale aspettativa di vita. Micrognazia, deformità delle orecchie.
Sindrome trigonocelalica C	AR	1 su 15,000	Circa la metà degli individui affetti muore durante infanzia mentre quelli che sopravvivono presentano grave ritardo mentale e microcefalia progressiva. Trigonocelalia, naso corto, osso mascellare prominente.
Associazione di VACTER	Sporadica, AR	1 su 6,000	Acronimo di anomalie vertebrali, atresia anale, difetti cardiaci, fistola tracheo-esofagea, difetti renali e del radio. La prognosi dipende dalla particolare combinazione e dalla severità delle anomalie presenti. Le funzioni mentali sono solitamente normali.
Rachitismo vitamina D resistente	AR	Rara	Nessuna
Sindrome di Zellweger*	AR	1 su 25,000	La morte avviene solitamente nei primi due anni di vita per lo più dovuta ad infezioni toraciche ed insufficienza epatica. Le caratteristiche a livello prenatale includono ipertelorismo, difetti cardiaci e cerebrali, epatomegalia, ritardo di crescita.

* Sindromi genetiche nelle quali è disponibile una diagnosi prenatale mediante analisi del DNA

Fisiopatologia dell' aumento della translucenza nucale

- Alterata funzionalità cardiaca.
- Congestione venosa del capo e del collo.
- Alterata composizione della matrice extracellulare.
- Anomalo sviluppo del drenaggio linfatico.
- Anemia fetale.
- Ipoproteinemia fetale.
- Infezioni congenite.

Alterata funzionalità cardiaca

Il punto focale, nell' ipotesi che l' insufficienza cardiaca contribuisca all' aumento dell' NT, è rappresentato dall' osservazione che, sia nei feti normali che in quelli affetti da cromosomopatie vi è un' elevata associazione fra l' aumento dell' NT e le anomalie del cuore e dei grossi vasi. Inoltre, studi Doppler hanno dimostrato un' anomalia velocimetrica nel dotto venoso dei feti con NT aumentata, associata a cromosomopatie e/o difetti cardiaci (Matias et al 1999).

Congestione venosa del capo e del collo

La congestione venosa del capo e del collo potrebbe essere secondaria alla costrizione del corpo fetale, come avviene nella sequenza da rottura della membrana amniotica, oppure alla compressione del mediastino superiore, come nell' ernia diaframmatica, o alla ristrettezza del torace nelle displasie scheletriche. Tuttavia, almeno in alcuni casi di displasia scheletrica, quale l' osteogenesi imperfetta, l' alterata composizione della matrice extracellulare sembra rappresentare un meccanismo alternativo per spiegare l' aumento della translucenza nucale.

Alterata composizione della matrice extracellulare

Molte delle proteine che compongono la matrice extracellulare vengono codificate sui cromosomi 21, 18 o 13. Studi di

immunoistochimica che hanno esaminato la cute dei feti affetti da cromosomopatie, hanno dimostrato alterazioni specifiche della matrice extracellulare che potrebbero essere attribuite ad effetti del “dosaggio genico” (von Kaisenberg et al 1998). L'alterata composizione della matrice extracellulare potrebbe essere il meccanismo alla base dell'aumento della translucenza nucale in uno svariato numero di sindromi genetiche che sono associate ad alterato metabolismo del collagene (quali l'acondrogenesi di tipo II, la sindrome di Nance-Sweeney, l'osteogenesi di tipo II), ad alterazioni dei recettori per i fattori di crescita dei fibroblasti (quali l'acndroplasia o la displasia tanatofora) o ad un'alterazione del metabolismo dei fattori di sintesi dei perossisomi (quale la sindrome di Zellweger).

Anomalo sviluppo del drenaggio linfatico

Un possibile meccanismo alla base dell'aumento della translucenza nucale è la dilatazione del sacco linfatico giugulare, causato dalla sua ritardata connessione con il sistema venoso, oppure una primitiva anomalia di dilatazione e proliferazione dei dotti linfatici che interferisce con il normale flusso linfatico verso il sistema venoso. Studi di immunoistochimica che hanno analizzato il tessuto cutaneo nucale nei feti affetti da sindrome di Turner, hanno evidenziato che è presente un'ipoplasia dei vasi linfatici del derma superiore (von Kaisenberg et al 1999). Nei feti con cariotipo normale e con aumento della translucenza nucale è stata evidenziata un'anomalia del drenaggio linfatico, dovuta ad ipoplasia o aplasia dei dotti linfatici, in associazione con la sindrome di Noonan ed il linfedema congenito. Nei disordini neuromuscolari congeniti, quali la sequenza deformativa da acinesia fetale, la distrofia miotonica e l'atrofia muscolare spinale, l'aumento della translucenza nucale potrebbe essere la conseguenza di un'anomalo drenaggio linfatico dovuto ai ridotti movimenti fetali.

Anemia fetale

L'anemia fetale si associa ad una condizione di circolazione iperdinamica e quando il deficit di emoglobina è maggiore di 7 g/dL il feto diviene idropico (Nicolaidis et al 1988). Questo avviene sia nelle idropi fetali di tipo immunologico che in quelle di tipo non immunologico. Tuttavia, nell'immunizzazione contro gli eritrociti, l'anemia fetale severa non si manifesta prima della 16^a settimana di gravidanza, presumibilmente poiché il sistema reticoloendoteliale fetale è ancora troppo immaturo per determinare la distruzione degli eritrociti legati ad anticorpi. Di conseguenza, l'immunizzazione contro gli eritrociti non si manifesta con un' aumento dell' NT fetale nel primo trimestre. Al contrario, le anemie fetali di origine genetica (α -talassemia, anemia di Blackfan-Diamond, porfiria eritropoietica congenita, anemia di Fanconi) e le anemie dovute ad infezioni congenite si possono presentare con aumento dell' NT nel primo trimestre.

Ipoproteinemia fetale

L'ipoproteinemia fetale è implicata nella fisiopatologia sia dell'idrope fetale immunologica che di quella non immunologica (Nicolaidis et al 1995). Nel primo trimestre di gravidanza l'ipoproteinemia dovuta a proteinuria può rappresentare il meccanismo alla base dell' aumento dell' NT nei feti con sindrome nefrosica congenita.

Infezioni congenite

In circa il 10% dei casi di idrope fetale "inspiegata" nel corso del secondo o del terzo trimestre vi è evidenza di un' infezione materna recente e, in questi casi, di una successiva infezione fetale. Al contrario, nelle gravidanze con aumento della translucenza nucale fetale e cariotipo normale, soltanto nel 1.5% delle madri è

presente un' infezione recente ed i feti sono raramente infetti (Sebire et al 1997).

Questi risultati suggeriscono che, nelle gravidanze con NT fetale aumentata, la prevalenza di infezioni materne da microrganismi appartenenti al gruppo TORCH sia sovrapponibile alla prevalenza nella popolazione generale. Inoltre, nei casi di infezione materna, la presenza di una translucenza nucale aumentata non significa necessariamente che vi sia una contemporanea infezione fetale da parte di questi microrganismi. Di conseguenza, la presenza di una translucenza nucale aumentata nei feti con cariotipo normale non deve stimolare la ricerca di un' infezione materna, a meno che la translucenza non evolva, nel corso del secondo o del terzo trimestre, in edema nucale o idrope generalizzata.

L' unica infezione che è stata descritta in associazione all' aumento della translucenza nucale è quella da Parvovirus B19. In questa condizione l' aumento dell' NT fetale è stato attribuito alla disfunzione miocardica o all' anemia fetale dovuta a soppressione dell' emopoiesi.

GESTIONE DELLE GRAVIDANZE CON TRANSLUCENZA NUCALE AUMENTATA

Nella Tabella 1 è riassunta la relazione esistente fra spessore dell' NT e difetti cromosomici, aborto, morte endouterina e prevalenza delle principali anomalie fetali (Souka et al 2004). Sulla base di questi dati è possibile stimare, per ogni gruppo di NT, la probabilità di sopravvivenza intrauterina e di partorire un figlio sano, che non presenti anomalie maggiori. Questi dati sono utili per poter effettuare una corretta consulenza con i genitori il cui feto presenta un aumento della translucenza nucale e nel programmare le successive indagini in maniera appropriata.

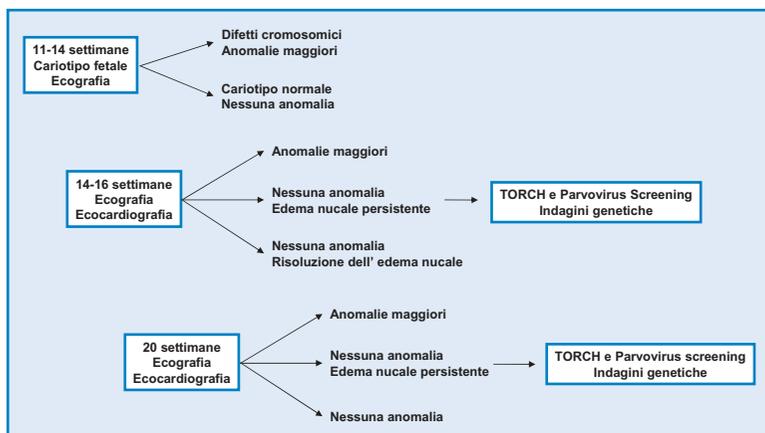


Figura 1. Gestione delle gravidanze con aumento dello spessore della translucenza nucale.

NT fetale inferiore al 99° centile

Nelle gravidanze in cui i valori dell' NT fetale sono al di sotto del 99° centile (3.5 mm) la decisione dei genitori di effettuare o meno lo studio del cariotipo fetale dipenderà dal rischio per cromosomopatie specifico di quella paziente; che deriva dalla combinazione dell' età materna, delle caratteristiche ecografiche e dai livelli sierici di free β -hCG e PAPP-A a 11–13⁺⁶ settimane.

I genitori possono venire rassicurati che la probabilità di avere un bambino che non presenti anomalie maggiori è circa del 97% se i valori di NT sono al di sotto del 95° centile e del 93% se i valori di NT sono compresi fra il 95° ed il 99° centile. Inoltre, molte delle anomalie strutturali fetali possono essere diagnosticate, o quantomeno sospettate, mediante un' esame ecografico ad elevata risoluzione, come quello effettuato a 11–13⁺⁶ settimane.

Per quanto riguarda la successiva gestione della gravidanza, sarebbe ideale effettuare uno studio dettagliato della morfologia fetale nel corso della 20^a settimana, per valutare la crescita fetale e

diagnosticare o escludere le anomalie strutturali maggiori che non possono essere identificate ecograficamente a 11–13⁺⁶ settimane.

Nel 4% dei feti in cui i valori di NT sono compresi fra il 95° ed il 99° centile, nel corso dell' ecografia della 20^a settimana deve essere posta molta attenzione in primo luogo, a confermare che lo spessore della plica nucale non sia aumentato, in secondo luogo ad esaminare la morfologia fetale, tenendo in considerazione che la prevalenza di anomalie strutturali maggiori è del 2.5% in questi feti, rispetto all' 1.6% nei feti con valori di NT al di sotto del 95° centile ed in terzo luogo, ad esaminare il cuore fetale. Sarebbe preferibile che uno specialista cardiologo fetale effettuasse lo studio ecocardiografico ma, attualmente, non tutti i centri che si occupano di diagnosi prenatale possono garantire la copertura di questo servizio.

NT fetale superiore al 99° centile

Circa nell' 1% delle gravidanze i valori dell' NT fetale sono superiori a 3.5 mm. In questo gruppo di pazienti il rischio di difetti cromosomici è molto elevato ed aumenta dal 20% circa per valori di NT di 4.0 mm fino al 33% per NT di 5.0 mm, al 50% per NT di 6.0 mm, al 65% per NT di 6.5 mm o più. Di conseguenza, in tali casi è sempre opportuno proporre ai genitori lo studio del cariotipo fetale mediante villocentesi.

Nelle pazienti con anamnesi familiare positiva per quelle sindromi genetiche che sono associate ad aumento dell' NT e che possono essere diagnosticate a livello prenatale mediante analisi del DNA (Tabella 3), il campione di villi coriali dovrebbe essere utilizzato anche per la diagnosi o l' esclusione di tali sindromi. Inoltre, a 11–13⁺⁶ settimane dovrebbe essere effettuata una ecografia dettagliata per ricercare le anomalie strutturali che sono note per essere associate ad aumento dell' NT fetale.

Risoluzione dell' NT fetale aumentata

Nel gruppo di feti con cariotipo normale è consigliabile eseguire un' ecografia dettagliata, comprendente lo studio ecocardiografico del cuore fetale a 14–16 settimane per determinare l' evoluzione della translucenza nucale e per diagnosticare od escludere le varie anomalie fetali. Se durante questa ecografia si evidenzia una risoluzione dell' NT e l' assenza di anomalie fetali maggiori i genitori possono essere rassicurati che la prognosi fetale dovrebbe essere buona e la probabilità di avere un bambino senza anomalie maggiori è superiore al 95%.

È necessario effettuare un' ulteriore esame ecografico dettagliato nel corso della 20^a–22^a settimana, per la diagnosi o l' esclusione sia di anomalie maggiori che di anomalie più sfumate che siano associate alle sindromi genetiche elencate in Tabella 3. Se non viene riscontrata alcuna delle suddette anomalie, i genitori possono venire rassicurati che il rischio di avere un bambino con una grave anomalia o un ritardo del neurosviluppo è sovrapponibile al rischio presente nella popolazione generale.

Evoluzione in edema nucale

La persistenza di un' inspiegabile translucenza nucale aumentata nel corso dell' ecografia effettuata a 14–16 settimane, oppure l' evoluzione in edema nucale o idrope fetale a 20–22 settimane, aumenta le probabilità che il feto sia affetto da un' infezione congenita o da una sindrome genetica. È dunque importante studiare il sangue materno per la ricerca del *Toxoplasma gondii*, del Citomegalovirus e del Parvovirus B19. Devono inoltre essere effettuate ecografie di controllo ogni quattro settimane per definire l' eventuale progressione dell' edema nucale. Inoltre, andrebbe valutata la possibilità di eseguire l' analisi del DNA per la diagnosi di alcune condizioni genetiche, quali l' atrofia muscolare spinale, anche se non vi è una familiarità per queste condizioni.

Nelle gravidanze con edema nucale inspiegato all' ecografia della 20^a–22^a settimana, bisognerebbe informare i genitori che vi è un rischio del 10% di evoluzione in idrope fetale e morte perinatale o di nascita di un figlio affetto da una sindrome genetica, come la sindrome di Noonan. Il rischio di ritardo del neurosviluppo è inoltre del 3–5%.

- L' aumento dello spessore della translucenza nucale a 11–13⁺⁶ settimane è l' espressione fenotipica comune di molti difetti cromosomici e di un vasto numero di malformazioni fetali e sindromi genetiche.
- La prevalenza di anomalie fetali e di scarsa prognosi fetale aumenta in maniera esponenziale con l' aumentare dei valori dell' NT fetale. Tuttavia, i genitori possono essere rassicurati che la probabilità di avere un bambino senza anomalie maggiori è più del 90% se i valori di NT sono compresi fra il 95° ed il 99° centile, circa il 70% se i valori di NT sono compresi fra i 3.5 ed i 4.4 mm, il 50% per NT fra 4.5 e 5.4 mm, il 30% per NT fra 5.5 e 6.4 mm e soltanto il 15% per NT di 6.5 mm o più.
- La maggior parte delle anomalie fetali associate ad un aumento della translucenza nucale possono essere diagnosticate mediante una serie di esami che possono venire completati entro la 14^a settimana di gestazione.

BIBLIOGRAFIA

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Sniijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.

Sebire NJ, Sniijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.

Sebire NJ, Bianco D, Sniijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.

Sniijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Sniijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

4

GRAVIDANZE MULTIPLE

Le gravidanze multiple sono solitamente dovute all' ovulazione ed alla successiva fertilizzazione di più di un ovocita. In questi casi, i feti sono geneticamente differenti (polizigotici o non-identici). Le gravidanze multiple possono però derivare anche dalla divisione di un' unica massa embrionaria a formare due o più feti geneticamente identici (monozigotici). In tutti i casi di gravidanza multipla polizigotica, ciascuno zigote sviluppa la propria cavità amniotica e la propria placenta (gemelli policoriali). Nelle gravidanze monozigotiche vi può essere la condivisione della stessa placenta (monocoriali), della stessa cavità amniotica (monoamniotiche) od addirittura di alcuni organi fetali (gemelli congiunti o siamesi).

In un terzo dei gemelli monozigotici, la singola massa embrionaria si divide in due entro i primi tre giorni dalla fertilizzazione, per cui ogni feto possiede il proprio sacco amniotico e la propria placenta (diamniotici e dicoriali) (Figura 1). Quando la divisione embrionaria avviene dopo il terzo giorno dalla fertilizzazione si creano comunicazioni vascolari fra le due circolazioni placentari (gravidanze monocoriali). Quando la divisione embrionaria avviene dopo il nono giorno dalla fertilizzazione ne deriva una gravidanza monocoriale monoamniotica mentre, quando la divisione si verifica dopo il dodicesimo giorno, i gemelli saranno congiunti.

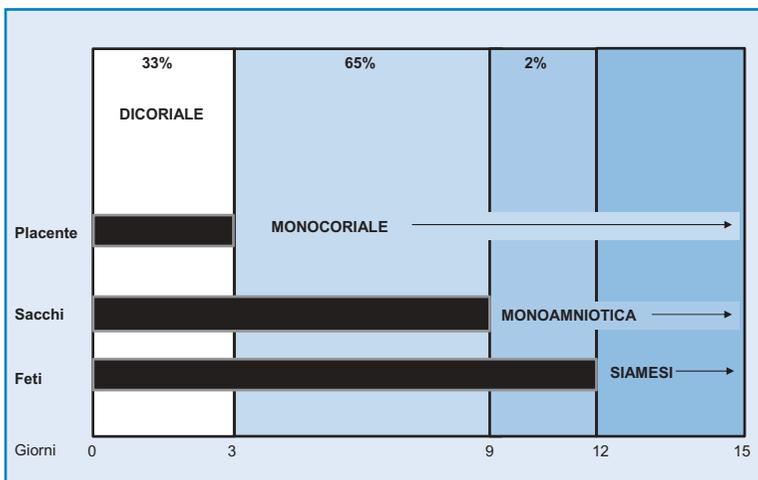


Figura 1. Nei gemelli monozigotici, se la divisione della massa embrionaria avviene entro i primi tre giorni dalla fecondazione, ne risulta una gravidanza diamniotica e dicoriale; se la divisione avviene fra il 3° e il 9° giorno, ne risulta una gravidanza monocoriale diamniotica; se avviene fra il 9° e il 12° giorno la gravidanza sarà monocoriale monoamniotica, ed infine se avviene dopo il 12° giorno, i gemelli saranno congiunti.

PREVALENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Le gravidanze gemellari costituiscono circa l' 1% di tutte le gravidanze, e di queste due terzi sono dizigotiche ed un terzo monozigotiche.

La prevalenza di gravidanze gemellari dizigotiche varia a seconda dell' etnia (fino a 5 volte più elevata in alcune regioni dell' Africa e circa la metà in alcune zone dell' Asia), dell' età materna (il 2% a 35 anni), della parità (il 2% dopo la quarta gravidanza) e della metodica di concepimento (il 20% mediante tecniche di induzione dell' ovulazione).

La prevalenza di gemelli monozigotici è invece simile nei diversi gruppi etnici e non varia in funzione dell' età materna o della

parità, ma può essere 2–3 volte maggiore in seguito a metodiche di fecondazione in vitro, probabilmente poiché con queste tecniche viene ad essere alterata l'architettura della zona pellucida, sebbene il meccanismo eziopatogenetico rimanga tuttora incerto.

Negli ultimi 20 anni la percentuale di gravidanze multiple è andata aumentando. Questo aumento riguarda per lo più i gemelli dizigotici. È stato stimato che questo incremento delle gravidanze gemellari sia solo per un terzo dovuto all'aumento dei concepimenti in età materna avanzata ma, principalmente, sia legato all'impiego sempre più diffuso di tecniche di fecondazione assistita.

DETERMINAZIONE DELLA ZIGOSITÀ E DELLA CORIALITÀ

La zigosità può essere determinata soltanto mediante l'analisi del DNA che richiede una procedura invasiva quale l'amniocentesi, la villocentesi o la cordocentesi. La determinazione della corialità può invece essere effettuata ecograficamente e si basa sulla determinazione del sesso fetale, del numero di placenti e delle caratteristiche della membrana che separa i due sacchi amniotici (Monteagudo et al 1994).

I gemelli di sesso differente sono dizigotici e quindi dicoriali ma, nei due terzi delle gravidanze gemellari, i feti sono dello stesso sesso e, di conseguenza, queste gravidanze possono essere sia monozigotiche che dizigotiche. Allo stesso modo, se le due placenti sono separate, la gravidanza è dicoriale ma, nella maggior parte dei casi le due placenti sono adiacenti l'una all'altra ed è dunque difficile distinguere fra placenti dicoriali fuse tra loro e placenti monocoriali.

Nei gemelli dicoriali la membrana che separa i sacchi gestazionali è costituita da uno strato centrale di tessuto coriale interposto fra i due strati di amnion, mentre nei gemelli monocoriali non è

presente il foglietto coriale centrale. Il modo migliore per determinare la corialità è di effettuare un esame ecografico fra la 6^a e la 9^a settimana di gestazione. I gemelli dicoriali possono essere facilmente identificati per la presenza di un setto ispessito fra i due sacchi coriali. Questo setto si assottiglia progressivamente per formare la componente coriale della membrana che separa i gemelli ma, alla base della membrana, rimane una proiezione di tessuto, spesso e facilmente identificabile, di forma triangolare, chiamato “*segno del lambda*” (Bessis et al 1981, Sepulveda et al 1996, 1997, Monteagudo et al 2000).

A 11–13⁺⁶ settimane di gravidanza, la valutazione ecografica della base della membrana fra i due sacchi amniotici per individuare la presenza del “*segno del lambda*” (Figura 2), consente di distinguere in maniera attendibile le gravidanze monocoriali da quelle dicoriali. Con l’ avanzare della gravidanza si osserva una regressione del foglietto coriale ed il “*segno del lambda*” diviene sempre più difficile da identificare. Infatti, intorno alla 20^a settimana, soltanto nell’ 85% delle gravidanze dicoriali è presente il “*segno del lambda*”.

Di conseguenza, l’ assenza del “*segno del lambda*” a 20 settimane, e presumibilmente in seguito, non costituisce un’ evidenza certa di

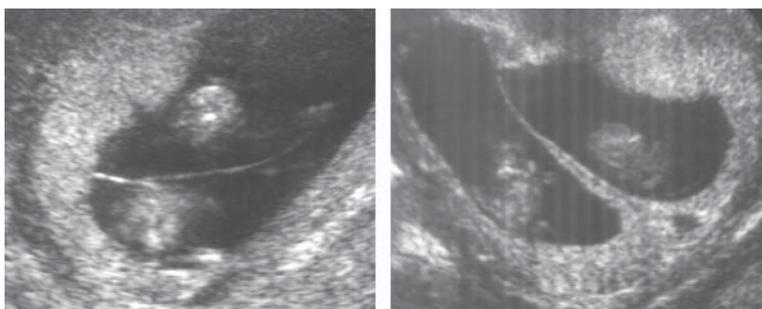


Figura 2. Aspetto ecografico di una gravidanza gemellare monocoriale (sinistra) ed una dicoriale (destra) a 12 settimane di gestazione. Si può notare che, in entrambi i casi, sembra essere presente una massa placentare unica, ma nella gravidanza dicoriale si può osservare una proiezione di tessuto placentare alla base della membrana che separa i gemelli, che rappresenta il “*segno del lambda*”.

monocorialità e d' altra parte non esclude la possibilità di una gravidanza dicoriale o dizigotica. Al contrario, poiché nessuna delle gravidanze classificate come monocoriali nell' ecografia eseguita a 11–13⁺⁶ settimane, sviluppa successivamente il “segno del lambda”, la presenza di questo segno caratteristico a qualsiasi stadio della gravidanza deve essere considerato la prova della dicorialità.

CORIALITÀ E COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA

Aborto

Nelle gravidanze con feto singolo, vivo all' ecografia delle 11–13⁺⁶ settimane, la probabilità che vada incontro a successivo aborto o morte fetale prima della 24^a settimana è dell' 1% circa. Nei gemelli dicoriali la percentuale di perdita fetale è del 2% ed in quelli monocoriali del 10% (Sebire et al 1997a). Questa elevata mortalità, ristretta al gruppo dei gemelli monocoriali, è la conseguenza della sindrome da trasfusione gemello-gemello ad insorgenza precoce (early-onset TTTS- Twin to twin transfusion syndrome).

Di conseguenza, per ridurre l' eccessiva perdita fetale nelle gravidanze gemellari rispetto alle gravidanze con feto singolo, è necessario identificare precocemente le gravidanze monocoriali nel corso dell' esame ecografico effettuato a 11–13⁺⁶ settimane, programmare una stretta sorveglianza ed effettuare il trattamento appropriato mediante coagulazione laser dei vasi comunicanti placentari, per via endoscopica (Ville et al 1995, Senat et al 2004).

Mortalità perinatale

Il tasso di mortalità perinatale nelle gravidanze gemellari è circa 5 volte più elevato rispetto alle gravidanze con feto singolo. Questa

elevata mortalità, dovuta per lo più alle complicanze legate alla prematurità, è maggiore nelle gravidanze gemellari monocoriali (5%) rispetto a quelle dicoriali (2%) (Sebire et al 1997a). Nei gemelli monocoriali, una complicanza che si aggiunge alla prematurità è rappresentata dalla sindrome da trasfusione gemello-gemello (TTTS).

Parto pretermine

La più grave complicanza di qualsiasi tipo di gravidanza è il parto prima del termine ed in particolare prima della 32^a settimana. Quasi tutti i bambini nati prima della 24^a settimana di gravidanza muoiono mentre quasi tutti quelli nati dopo la 32^a settimana sopravvivono. Il parto fra le 24 e le 32 settimane si associa ad un elevato rischio di morte neonatale e handicap nei bambini che sopravvivono. Nelle gravidanze con feto singolo la probabilità di parto prematuro, fra le 24 e le 32 settimane, è dell' 1%, mentre nelle gravidanze gemellari dicoriali è del 2% ed in quelle monocoriali del 10% (Sebire et al 1997a).

Ritardo di crescita

Nelle gravidanze con feto singolo la prevalenza di bambini con peso alla nascita inferiore al 5° centile è del 5%, nei gemelli dicoriali è del 20% circa, e in quelli monocoriali del 30% (Sebire et al 1997a, 1998a). Inoltre, la probabilità di difetto di crescita intrauterino di entrambi i gemelli è dell' 8% nelle gravidanze monocoriali e del 2% in quelle dicoriali.

Nelle gravidanze con feto singolo i principali fattori responsabili della crescita fetale sono rappresentati dal potenziale genetico e dalla funzionalità placentare. Nei gemelli monocoriali sia il patrimonio genetico che i fattori che regolano l' invasione trofoblastica dovrebbero essere gli stessi per entrambi i feti. Di

conseguenza, la disparità nella crescita fra i gemelli sembra riflettere una suddivisione non bilanciata della massa cellulare iniziale o uno sbilanciamento nel flusso bidirezionale del sangue fetale, attraverso i vasi comunicanti placentari. Al contrario, dal momento che circa il 90% delle gravidanze dicoriali sono dizigotiche, la disparità nella crescita fra i gemelli è dovuta a differenze nel patrimonio genetico dei feti e delle rispettive placentate.

Preclampsia

La prevalenza della preclampsia è circa quattro volte più elevata nelle gravidanze gemellari rispetto alle gravidanze con feto singolo, ma non vi sono differenze significative tra i gemelli monocoriali e quelli dicoriali (Savvidou et al 2001).

Morte di un feto

La morte endouterina di un feto in una gravidanza gemellare può essere associata ad un esito sfavorevole per l'altro feto, ma il grado ed il tipo di rischio dipendono dalla corialità della gravidanza. Nelle gravidanze con feto singolo, la morte e la ritenzione del feto possono generare un processo di coagulazione intravascolare disseminata (CID); tuttavia, nelle gravidanze gemellari in cui soltanto un feto va incontro a morte, questa complicanza è stata riportata soltanto raramente.

La morte di uno dei feti in una gravidanza dicoriale aumenta il rischio di morte o di handicap per l'altro feto circa del 5–10%. Tale rischio è dovuto principalmente al parto pretermine, che potrebbe essere una conseguenza del rilascio di citochine e prostaglandine provenienti dal tessuto placentare necrotico in via di riassorbimento. Nelle gravidanze monocoriali vi è un rischio almeno del 30% di morte endouterina o handicap neurologico del co-gemello,

dovuto ad episodi ipotensivi, oltre al rischio di parto pretermine. L'episodio ipotensivo acuto è il risultato di un'emorragia del feto vivo verso l'unità feto placentare del feto morto (Fusi et al 1991). La trasfusione intrauterina entro 24 ore dalla morte del co-gemello può prevenire la morte fetale.

Anomalie strutturali

Nelle gravidanze gemellari le anomalie strutturali possono essere suddivise in malformazioni che si riscontrano anche in gravidanze singole ed in malformazioni che sono tipiche della gemellarità; queste ultime sono specifiche dei gemelli monozigotici. Per ciascuna anomalia, la gravidanza può essere concordante o discordante, sia per quanto riguarda la presenza di tale difetto che per il tipo ed il grado di severità. La prevalenza di anomalie strutturali, per ciascun feto, in una gravidanza dizigotica, è la stessa di una gravidanza con feto unico, mentre nei gemelli monozigotici la prevalenza è 2–3 volte maggiore (Burn et al 1991, Baldwin et al 1994). La concordanza delle anomalie (entrambi i feti affetti) non è frequente e la si ritrova circa nel 10% delle gravidanze dicoriali e nel 20% di quelle monocoriali.

Le gravidanze multiple in cui vi è discordanza per un'anomalia strutturale fetale possono essere gestite con un atteggiamento di attesa o con il feticidio selettivo del feto affetto (Sebire et al 1997b). Nei casi in cui l'anomalia riscontrata non è di tipo letale, ma può facilmente evolvere in handicap severo, i genitori devono decidere se interrompere la gravidanza di un feto potenzialmente handicappato giustifichi il rischio di perdere il feto sano, come complicità del feticidio. Nei casi in cui l'anomalia riscontrata è letale, sarebbe meglio evitare questo rischio per il feto normale, a meno che la condizione di per sé non metta in serio pericolo la sopravvivenza del gemello sano. Nel caso di gravidanza gemellare dicoriale, il feticidio può essere effettuato mediante il tradizionale metodo che prevede l'iniezione intracardica di cloruro di potassio

mentre, nelle gravidanze monocoriali, il feticidio consiste nell'occlusione dei vasi del cordone ombelicale.

Sindrome da trasfusione gemello-gemello

Nelle gravidanze gemellari monocoriali sono presenti anastomosi vascolari a livello placentare che permettono la comunicazione fra le due circolazioni fetoplacentari; queste anastomosi possono essere di tipo artero-arterioso, veno-venoso o artero-venoso. Studi anatomici hanno evidenziato che le anastomosi artero-venose sono situate in profondità nella placenta ma i vasi principali, nel loro decorso, attraversano comunque la superficie placentare (Benirscke et al 1973). In un 30% circa delle gravidanze monocoriali può verificarsi uno sbilanciamento nel flusso di sangue attraverso le comunicazioni vascolari artero-venose placentari, da un feto (il donatore), all'altro (il ricevente), creando la sindrome da trasfusione gemello-gemello (TTTS), severa in circa la metà dei casi.

La patologia di grado severo, caratterizzata dallo sviluppo di polidramnios, diviene evidente fra la 16^a e la 24^a settimana di gravidanza. Le caratteristiche ecografiche patognomoniche della TTTS severa sono rappresentate dalla presenza di una vescica aumentata di volume nel feto ricevente, poliurico, il cui sacco amniotico presenta polidramnios ed "assenza" della vescica nel donatore, anurico, che si ritrova immobile, incollato ad un angolo della placenta o alla parete dell'utero, dove viene mantenuto fisso dalle membrane amniotiche collassate a causa della situazione di anidramnios.

Diagnosi precoce della sindrome da trasfusione gemello-gemello

Le caratteristiche ecografiche dei cambiamenti emodinamici che si verificano nella TTTS severa possono essere presenti a partire



Figura 3. Sindrome da trasfusione gemello-gemello di grado severo a 20 settimane di gravidanza. Nel sacco del gemello ricevente (R), poliurico, è presente polidramnios, mentre il gemello donatore (D), anurico, viene mantenuto fisso alla placenta dalle membrane amniotiche collassate a causa della situazione di anidramnios.

dall' 11–13⁺⁶ settimana di gestazione e manifestarsi con un' aumento dello spessore dell' NT in uno o in entrambi i feti. Nelle gravidanze gemellari monocoriali si riscontra aumento dell' NT, in almeno uno dei feti, nel 30% delle gravidanze che successivamente svilupperanno TTTS ma solo nel 10% di quelle che non la manifesteranno (Sebire et al 2000).

Un altro marker ecografico precoce di TTTS severa può essere rappresentato da un' anomalia nell' onda velocimetrica del dotto venoso del gemello ricevente (Matias et al 2000). Al contrario, la discrepanza nella lunghezza del CRL fra i due gemelli non ha alcun valore predittivo nell' identificare le gravidanze che svilupperanno successivamente TTTS.

Una manifestazione precoce della discrepanza del volume di liquido amniotico secondaria alla TTTS è il ripiegamento della membrana che separa i sacchi gestazionali (Figura 4). In circa il 30% delle gravidanze gemellari monocoriali a 15–17 settimane di



Figura 4. Gravidanza gemellare moncoriale, a 16 settimane di gestazione, affetta da precoce TTTS, in cui è possibile notare il ripiegamento della membrana divisoria rivolto verso il sacco amniotico del ricevente (destra) e l' aumento dell' ecogenicità del liquido amniotico nel sacco del donatore (sinistra).

gestazione è presente il ripiegamento della membrana divisoria e, nella metà dei casi circa (15% del totale), vi è progressione verso la sequenza polidramnios/anidramnios tipica della TTTS severa; nell' altro 15% dei casi vi sarà TTTS di grado moderato, con un' elevata discrepanza nel volume di liquido amniotico e nelle dimensioni fetali, che persisterà per tutto il corso della gravidanza (Sebire et al 1998b). Nei due terzi delle gravidanze gemellari moncoriali, non vi è invece evidenza di ripiegamento della membrana divisoria e, in questo gruppo di gravidanze, il rischio di aborto o di morte perinatale dovuto a sindrome da trasfusione gemello-gemello non è aumentato.

Sequenza da perfusione arteriosa invertita (TRAP)

La manifestazione più estrema della sindrome da trasfusione gemello-gemello, che si riscontra nell' 1% delle gravidanze gemellari moncoriali, è rappresentata dal gemello acardico. Questa patologia è stata denominata “sequenza da perfusione arteriosa invertita” (*twin reversed arterial perfusion sequence*, TRAP)

poiché si pensa che il meccanismo sottostante sia la distruzione della normale perfusione vascolare e lo sviluppo preferenziale del gemello ricevente, a causa di anastomosi ombelicali arteroarteriose con il gemello donatore (gemello-pompa) (Van Allen et al 1983). Almeno il 50% dei gemelli donatori va incontro a morte per insufficienza cardiaca congestizia, o a causa del parto pretermine, come conseguenza della situazione di polidramnios. Tutti i gemelli perfusi (riceventi) muoiono a causa delle malformazioni multiple associate. Il trattamento prenatale consiste nell'occlusione del flusso ematico al gemello acardico mediante diatermocoagulazione sotto guida ecografica o coagulazione laser del cordone ombelicale all'interno dell'addome del gemello acardico, che viene effettuata preferibilmente intorno alla 16^a settimana di gravidanza.

Importanza della determinazione prenatale della corialità

- La corialità, piuttosto che la zigosità, è il principale fattore determinante l'esito della gravidanza.
- Nei gemelli monocoriali le percentuali di aborto, mortalità perinatale, parto pretermine, difetto di crescita intrauterino ed anomalie strutturali fetali sono molto più elevate rispetto ai gemelli dicoriali.
- La morte di uno dei feti in una gravidanza monocoriale è associata ad un'elevato rischio di morte improvvisa o grave danno neurologico nell'altro gemello.

DIFETTI CROMOSOMICI NELLE GRAVIDANZE MULTIPLE

Nelle gravidanze multiple, rispetto alle gravidanze con feto singolo, la diagnosi prenatale dei difetti cromosomici risulta essere più complicata in quanto, in primo luogo, le tecniche di diagnosi invasiva possono fornire risultati incerti o possono essere associate ad un'elevato rischio di aborto e, in secondo luogo, i feti possono essere discordanti per una determinata cromosomopatia, nel qual

caso, una delle opzioni per la successiva gestione della gravidanza è rappresentata dal feticidio selettivo.

Il feticidio selettivo può portare all'aborto spontaneo o alla grave prematurità che può avere luogo anche parecchi mesi dopo la procedura. Il rischio che si manifestino queste complicanze dipende dall'età gestazionale al momento del feticidio. Il feticidio selettivo dopo la 16^a settimana di gravidanza è associato ad un rischio tre volte maggiore rispetto ad una riduzione effettuata prima della 16^a settimana, ed è presente una correlazione inversa fra l'età gestazionale al momento del feticidio e l'età gestazionale al momento del parto (Evans et al 1994).

L'amniocentesi nelle gravidanze gemellari permette di ottenere uno studio affidabile del cariotipo per entrambi i gemelli, con un rischio di aborto legato alla procedura del 2%. Nel caso della villocentesi il rischio di aborto è circa dell'1%, ma nell'1% dei casi vi può essere un errore diagnostico, dovuto al doppio campionamento della stessa placenta o a contaminazione crociata. Il principale vantaggio della villocentesi è che fornisce risultati in tempi sufficientemente brevi da permettere un feticidio selettivo sicuro.

Screening sulla base dell'età materna

Nelle gravidanze dizigotiche, il rischio di difetti cromosomici legato all'età materna, per ciascun gemello, è uguale a quello delle gravidanze con feto singolo e, di conseguenza, la possibilità che almeno uno dei due feti sia affetto da un difetto cromosomico è due volte più elevato rispetto alle gravidanze con feto singolo. Inoltre, dal momento che il numero di gravidanze gemellari dizigotiche aumenta con l'avanzare dell'età materna, la proporzione di gravidanze gemellari con difetti cromosomici è più elevata rispetto alle gravidanze con feto singolo.

Nelle gravidanze monozigotiche, il rischio di difetti cromosomici è uguale a quello delle gravidanze con feto singolo e, nella maggior parte dei casi, entrambi i feti risultano affetti.

La proporzione relativa di gravidanze gemellari spontanee dizigotiche e monozigotiche è di circa due a uno nella popolazione Caucasica; per cui la probabilità che un difetto cromosomico colpisca almeno un feto in una gravidanza gemellare dovrebbe essere circa 1.6 volte maggiore rispetto alle gravidanze con feto singolo.

Nella consulenza con i genitori è possibile fornire delle stime più specifiche sulla possibilità che soltanto uno o entrambi i feti ne siano affetti, a seconda della corialità della gravidanza. Così, nei gemelli monocoriali si può informare i genitori che entrambi i feti possono essere affetti e che il rischio è simile a quello di una gravidanza con feto singolo. Se la gravidanza è dicoriale, si possono invece informare i genitori che il rischio che vi possa essere discordanza per un difetto cromosomico è circa il doppio rispetto ad una gravidanza con feto singolo, mentre il rischio che entrambi i feti siano affetti può essere calcolato elevando al quadrato il rischio di una gravidanza con feto singolo. Per esempio, in una donna di 40 anni, con rischio per la trisomia 21 di 1 a 100, basato soltanto sull'età materna, nel caso di una gravidanza gemellare dizigotica, il rischio che un feto sia affetto è 1 su 50 (1 su 100 + 1 su 100) mentre il rischio che entrambi i feti siano affetti è di 1 su 10.000 (1 su 100 × 1 su 100). Questa in realtà è una semplificazione dal momento che, a differenza delle gravidanze monocoriali che sono sempre monozigotiche, soltanto il 90% circa delle gravidanze dicoriali sono dizigotiche.

Screening biochimico su siero materno nel secondo trimestre

Nelle gravidanze con feto singolo lo screening per la trisomia 21 mediante la combinazione dell'età materna e dei marker

biochimici su siero materno, nel secondo trimestre, permette di identificare il 50–70% dei casi di trisomia 21, per una percentuale di falsi positivi del 5% (Cuckle 1998).

Nelle gravidanze gemellari, la mediana dei valori di marker nel siero materno quali l' AFP, l' hCG, la frazione libera della β -hCG e l' inibina A è circa due volte maggiore rispetto a quella osservata nelle gravidanze con feto singolo. Quando questi dati vengono tenuti in considerazione nel modello matematico per il calcolo del rischio, si stima che lo screening biochimico su siero materno nelle gravidanze gemellari possa identificare circa il 45% dei feti affetti, per una percentuale di falsi positivi del 5% (Cuckle 1998).

Anche qualora studi prospettici dimostrassero che la biochimica materna è efficace anche nelle gravidanze gemellari rimarrebbero ancora da risolvere i seguenti problemi: (a) il valore di sensibilità, che deve risultare abbastanza elevato, per una percentuale di falsi positivi ragionevolmente bassa, in quanto la diagnosi invasiva nelle gravidanze multiple è tecnicamente più complessa; (b) in presenza di un risultato del test “positivo” non esiste alcuna caratteristica che permetta di identificare quale feto sia affetto; (c) se la gravidanza è discordante per un difetto cromosomico, la successiva gestione mediante interruzione selettiva comporta un rischio più elevato di abortività se viene effettuata nel secondo trimestre di gravidanza, rispetto al primo.

Screening mediante lo spessore della translucenza nucale (NT)

Nelle gravidanze gemellari dicoriali la sensibilità (75–80%) e la percentuale di falsi positivi (5% per ciascun feto e 10% per ciascuna gravidanza) della translucenza nucale nello screening per la trisomia 21 sono simili a quelle delle gravidanze con feto singolo (Sebire et al 1996a, 1996b). Il rischio di trisomia 21 specifico per ogni paziente viene calcolato per ciascun feto sulla base dell' età materna e dello spessore della translucenza nucale. Già nel

primo trimestre si può dunque ottenere uno screening efficace e la diagnosi dei principali difetti cromosomici, permettendo di effettuare un feticidio selettivo più precoce e quindi più sicuro per i genitori che scelgono questa opzione. Un vantaggio importante dello screening mediante NT fetale nelle gravidanze gemellari dicoriali è che, qualora vi sia discordanza per un difetto cromosomico, la presenza di un marker evidenziabile ecograficamente consente di identificare correttamente il gemello affetto, laddove i genitori scegliessero di effettuare un' embrioiduzione selettiva.

Nelle gravidanze gemellari monocoriali la percentuale di falsi positivi dello screening mediante translucenza nucale (8% per ciascun feto e 14% per ciascuna gravidanza) è più elevata rispetto alle gravidanze gemellari dicoriali, perché l' aumento dell' NT fetale rappresenta anche una manifestazione iniziale della TTTS. Il rischio per la trisomia 21 viene calcolato per ciascun feto, sulla base dell' età materna e dello spessore dell' NT fetale, e successivamente il valore medio del rischio dei due feti viene considerato essere il rischio per l' intera gravidanza.

Screening basato sulla combinazione dell' NT fetale e della biochimica su siero materno

Nelle gravidanze gemellari con feti cromosomicamente normali, rispetto a quelle con feto singolo, la mediana dei livelli di free β -hCG e PAPP-A su siero materno, corretti per il peso materno, è circa 2.0 multipli ordinari della mediana (MoM). Nelle gravidanze gemellari con trisomia 21, la mediana dei livelli di free β -hCG è significativamente più elevata e quella di PAPP-A più bassa, rispetto ai gemelli normali. Per una percentuale di falsi positivi del 10% (rispetto ad un 5% nelle gravidanze con feto singolo), lo screening che combina l' NT e la biochimica su siero materno, permette di identificare l' 85–90% delle gravidanze affette da trisomia 21 (Spencer e Nicolaides 2003). La corialità

non è associata a differenze significative nei livelli di free β -hCG e PAPP-A su siero materno nel primo trimestre.

Gestione delle gravidanze gemellari con difetti cromosomici

Quando entrambi i feti sono affetti da una cromosomopia i genitori solitamente scelgono di interrompere la gravidanza. Nelle gravidanze discordanti per un difetto cromosomico le principali opzioni sono il feticidio selettivo o la condotta di attesa. In questi casi, i genitori devono decidere se interrompere la gravidanza di un feto potenzialmente handicappato giustifichi il rischio di perdere il feto sano, come complicanza del feticidio (Sebire et al 1997c).

Il feticidio selettivo dopo la 16^a settimana di gravidanza, è associato ad un rischio di aborto spontaneo tre volte maggiore rispetto ad una riduzione effettuata prima della 16^a settimana ed è presente una correlazione inversa fra l'età gestazionale al momento del feticidio e l'età gestazionale al momento del parto (Evans et al 1994). È possibile che il riassorbimento del tessuto fetoplacentare necrotico inneschi un processo infiammatorio endouterino, che è proporzionale alla quantità di tessuto necrotico e quindi all'età gestazionale al momento del feticidio. Questo processo infiammatorio potrebbe determinare il rilascio di citochine e prostaglandine, che indurrebbero l'attività contrattile uterina con conseguente aborto o parto prematuro.

Nelle gravidanze discordanti per la trisomia 21, la scelta solitamente è il feticidio selettivo, poiché se si attuasse una condotta di attesa la maggior parte dei bambini affetti sopravviverebbe. Nel caso invece di condizioni letali, come la trisomia 18, circa l'85% dei feti affetti vanno incontro a morte endouterina e quelli che sopravvivono solitamente muoiono nel corso del primo anno di vita. In quest'ottica, la condotta di attesa sarebbe l'opzione da preferire; questo, certamente, eviterebbe le complicanze legate

alla procedura di feticidio selettivo. D'altro canto è possibile affermare che dopo un feticidio effettuato a 12 settimane, la quantità di tessuto fetoplacentare necrotico (e dunque il rischio di conseguente aborto o parto prematuro) sia minore rispetto alla quantità che si produce dopo morte intrauterina spontanea di un feto affetto da trisomia 18 in uno stadio più avanzato della gravidanza.

Screening per la trisomia 21 nelle gravidanze gemellari monocoriali

- Nelle gravidanze gemellari monocoriali il rischio di difetti cromosomici è uguale a quello delle gravidanze con feto singolo.
- Nelle gravidanze gemellari monocoriali la percentuale di falsi positivi dello screening mediante translucenza nucale (8% per ciascun feto e 14% per ciascuna gravidanza) è più elevata rispetto alle gravidanze gemellari dicoriali perché l'aumento dell'NT fetale rappresenta anche una manifestazione precoce di TTTS.
- Il rischio per la trisomia 21 viene calcolato per ciascun feto, sulla base dell'età materna e dello spessore dell'NT fetale, e successivamente la media del rischio dei due feti viene considerata essere il rischio per l'intera gravidanza.

Screening per la trisomia 21 nelle gravidanze gemellari dicoriali

- Lo screening mediante NT fetale e biochimica sierica materna identifica l'85–90% dei feti con trisomia 21, per una percentuale di falsi positivi del 10% (rispetto al 5% nelle gravidanze con feto singolo).
- Nelle gravidanze discordanti per un difetto cromosomico le principali opzioni sono il feticidio selettivo o la condotta di attesa.
- Il feticidio selettivo dopo la 16^a settimana di gravidanza è associato ad un rischio di aborto spontaneo tre volte maggiore rispetto ad una riduzione effettuata prima della 16^a settimana.

BIBLIOGRAFIA

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In *Pathology of Multiple Pregnancy*. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973;288:1276–84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. *Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy*. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3–4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:90–4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? *Twin Res* 2000;3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000;45:476–80.

Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228–31.

Sebire NJ, Sniijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996b;103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203–7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220–2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82–5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324–27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008–10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421–3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439–41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276–80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983; 7:285–93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:224–7.