SCA-TEST®

versione 2.0

Screening Computerizzato Aneuploidie

Screening ecografico e/o biochimico per il calcolo computerizzato del rischio di aneuploidia fetale nel primo e /o secondo trimestre di gravidanza.

Manuale d'uso v2.0

Italian College of Fetal Maternal Medicine

Cos'è lo SCA-TEST

Lo SCA-TEST è lo Screening Ecografico e/o Biochimico Multiplo e Computerizzato per il Calcolo del Rischio di Aneuploidia Fetale nel Primo e nel Secondo Trimestre di Gravidanza, riconosciuto e pubblicato sulle Linee Guida Nazionali del Programma Nazionale Linee Guida (PNLG).
Il programma ha consolidate potenzialità di calcolo molto articolate e differenziate. Esso consente di eseguire screening completi e combinati attraverso metodi di analisi matematica molto sofisticati che permettono di:

1. eseguire lo screening morfobiometrico del primo trimestre di gravidanza

2. eseguire il calcolo del rischio nel primo trimestre limitatamente ai parametri biochimici di free beta-hCG e PAPP-A (BI-TEST) misurati con metodiche ed analiti diversificati

3. eseguire il calcolo COMBINATO biochimico/ biofisico del primo trimestre di gravidanza

4. eseguire lo screening morfobiometrico del secondo trimestre di gravidanza (sonogramma genetico).

5. eseguire un calcolo del rischio nel secondo trimestre limitatamente ai parametri biochimici AFP, µE3, hCG, (TRI-TEST)

6. eseguire il calcolo COMBINATO biochimico/ biofisico del secondo trimestre di gravidanza (aggiungendo al tri-test il valore dello screening ecografico del secondo trimestre)

7. eseguire, da ultimo, il calcolo multiplo e combinato di tutte le osservazioni sopra elencate.

Autori

Responsabile progetto e sviluppo SCA-TEST®
Prof. Claudio Giorlandino

Responsabili scientifici
Dott. Pietro Cignini
Dott. Francesco Padula

Comitato scientifico
Dott.ssa Lucia Mangiafico
Dott.ssa Laura D'Emidio
Dott.ssa Marialuisa Mastrandrea
Dott. Roberto Vigna
Dott. Vincenzo Milite
Dott.ssa Raffaella Raffio
Dott. Claudio Coco

Autore del software
Paolo Di Biase

Supervisione informatica
Luca Granata
Francesco Magnelli

Organizzazione
Dott.ssa Sonia Fiorenza

Assistenza tecnica e supporto
Microtec Computer S.r.l.

Guida rapida all'uso

Easy to install guide

Introduzione

Benvenuti nella guida introduttiva del programma SCA-TEST attraverso la quale verrà illustrato come installare, attivare ed utilizzare SCA-TEST in poco tempo.

Prima di utilizzare SCA-TEST, occorre completare la procedura preliminare formata dai seguenti step:

1. installazione del programma
2. intestazione della licenza
3. invio richiesta della chiave di attivazione
4. ricezione della chiave di attivazione
5. attivazione della licenza
6. attivazione dell'utente (operatore SCA-TEST)

Requisiti di sistema

Per poter utilizzare SCA-TEST occorre un computer dotato di sistema operativo Windows.

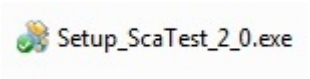
L'installazione può essere effettuata su sistemi operativi Microsoft dalla versione Xp in poi. Se si dispone di una versione a 64 bit, occorrerà eseguire il setup appropriato.

Nell'ottica di rendere le schermate più intuitive e semplici da utilizzare, consigliamo di utilizzare un monitor in formato WIDE in quanto le schermate di SCA-TEST sono state concepite per le proporzioni 16:9.

Installazione

1 - Scaricare il file di installazione dal sito www.scatest.it

2 - Avviare il setup facendo doppio click con il tasto sinistro del mouse sull'icona



3 - Seguire a video le istruzioni fino al completamento della procedura.

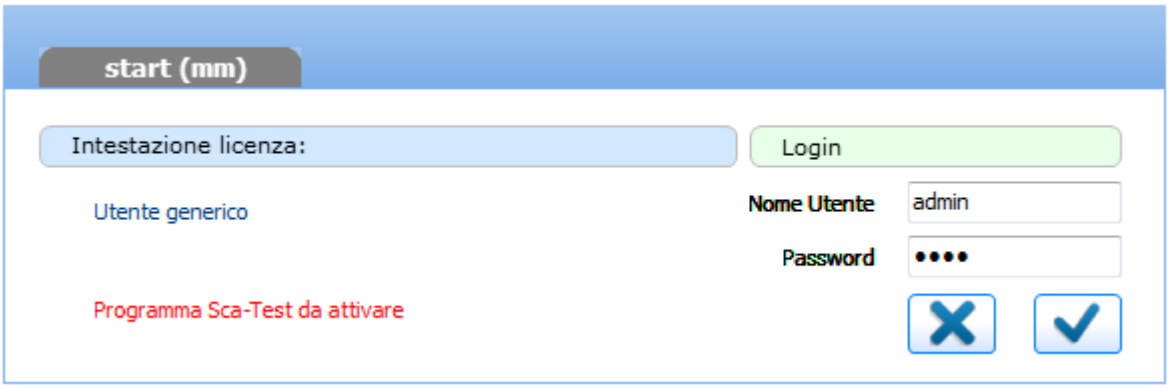
4 - Se sarà richiesto di riavviare il computer, riavviarlo.

Completando questi semplici passaggi, troveremo l'icona di SCA-TEST tra le icone del desktop.

Primo avvio

Per avviare SCA-TEST utilizzare l'apposita icona presente sul desktop del computer.

Il software necessita dell'inserimento di nome utente e password.

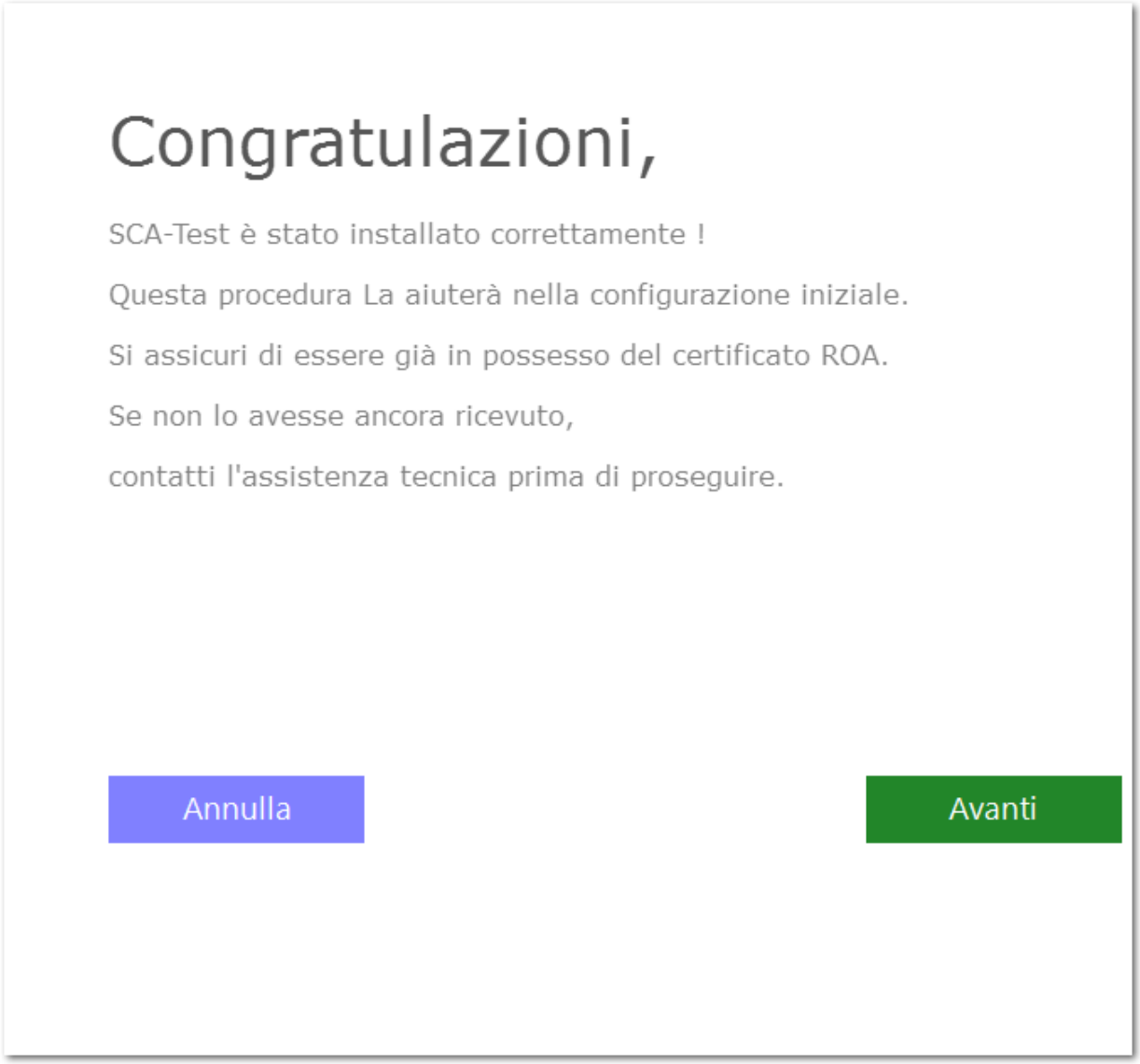


SCA-TEST ha già un utente predefinito che si chiama **admin**, la cui password è **admin** (entrambe scritte in minuscolo). Questo utente servirà solo per accedere alla configurazione e alla successiva attivazione di SCA-TEST.

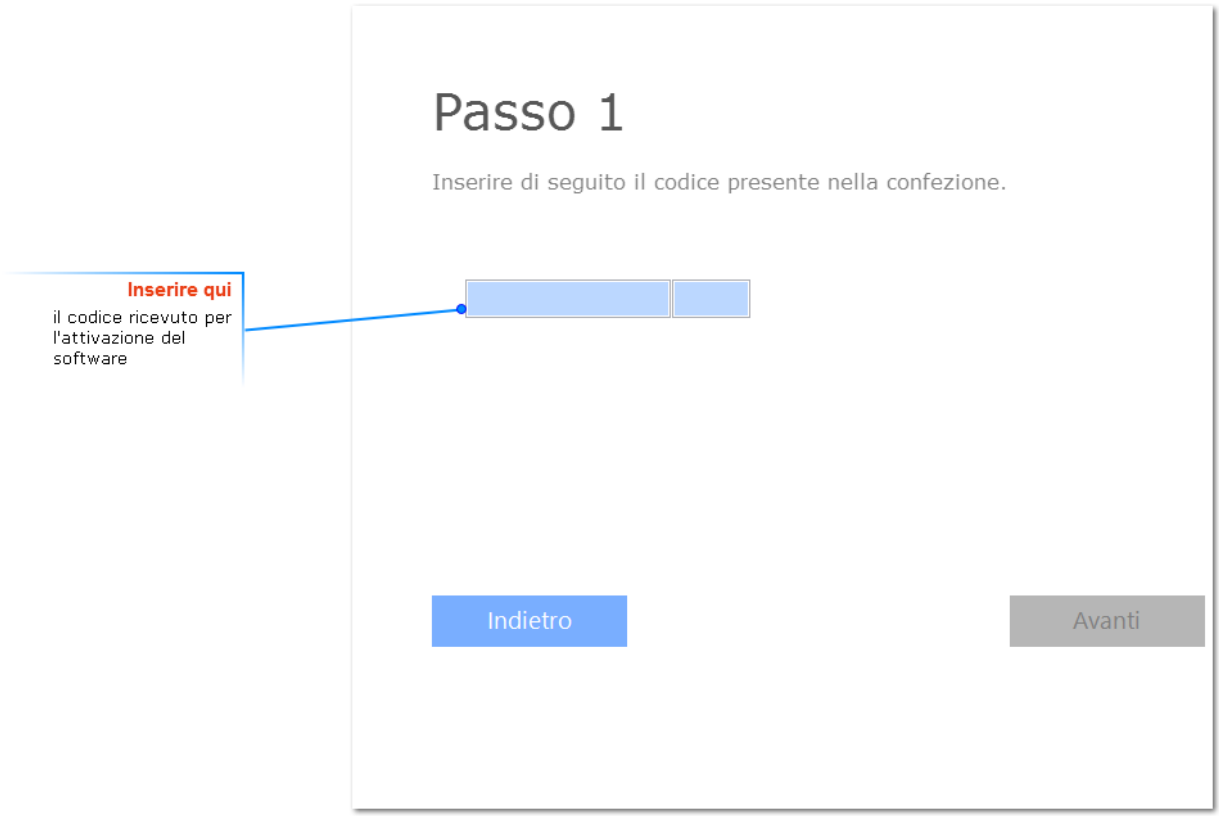
Wizard - Configurazione automatica

wizard

Appena eseguito l'accesso come admin, si presenterà la seguente schermata che aiuterà nella configurazione iniziale.

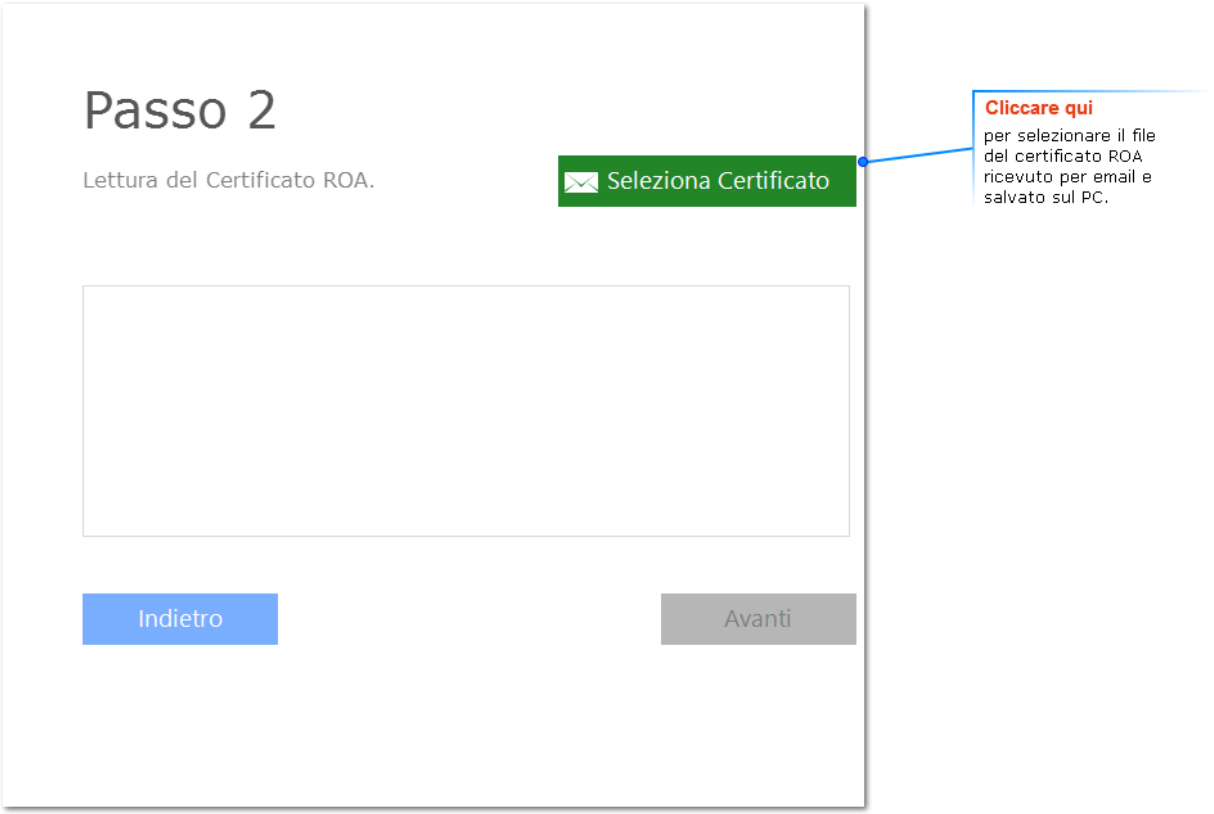


inserimento codice



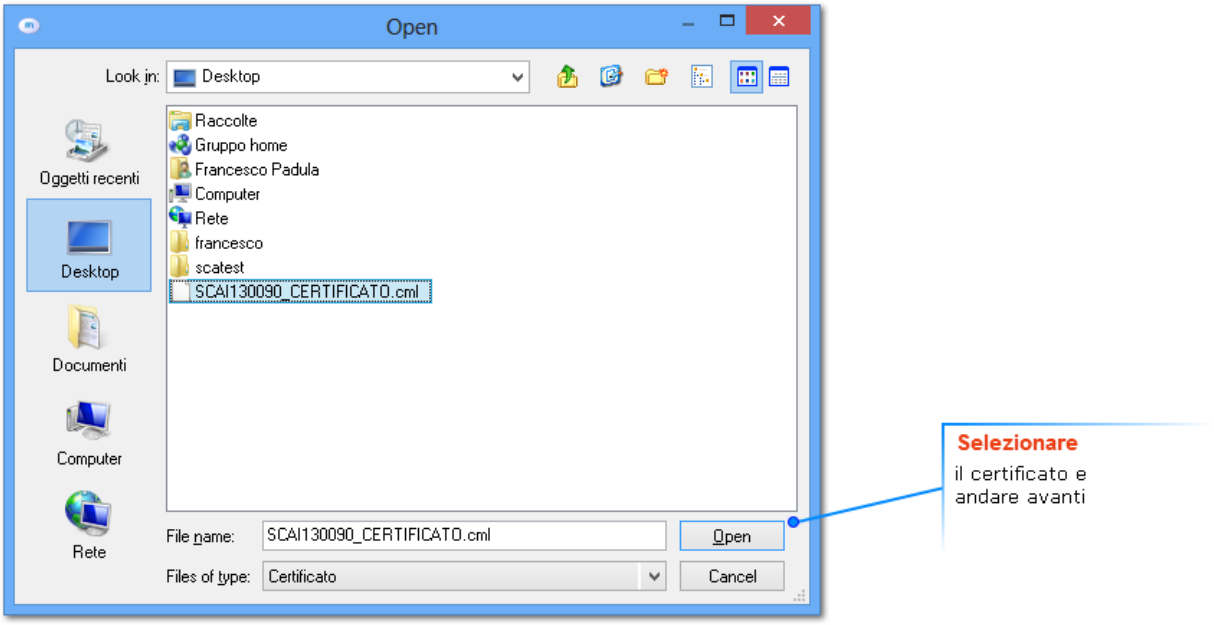
- **Inserire qui**

inserimento certificato ROA

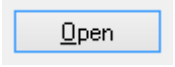


- **Cliccare qui**

seleziona certificato



- **Selezionare**



inserimento PIN

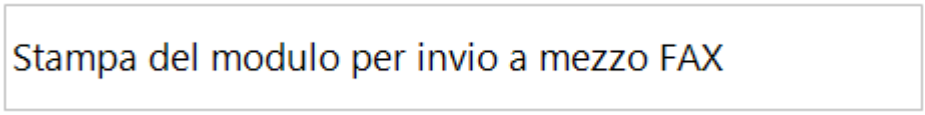
- **Inserire il PIN**
  del certificato, ricevuto sempre per email

richiesta di attivazione

L'attivazione può avvenire tramite internet, se si ha a disposizione una connessione. In alternativa si può utilizzare il FAX.
NB: Se si invia la richiesta tramite internet, lo sblocco avverrà sempre tramite internet. Nel caso della richiesta manuale, arriverà al FAX indicato un codice di sblocco da inserire manualmente.

- **Cliccare qui**

- **Cliccare qui**

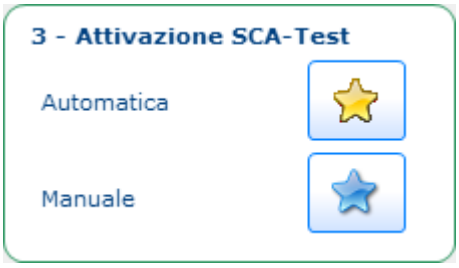


attivazione della licenza

Entrando come **admin** clicchiamo sul pulsante **Attivazione/Rinnovo Sca-Test**

Ci sono due modalità per poter inserire la chiave di attivazione:

- Nel caso della **richiesta automatica**, la chiave di attivazione sarà importata in maniera pratica e veloce cliccando sul relativo pulsante

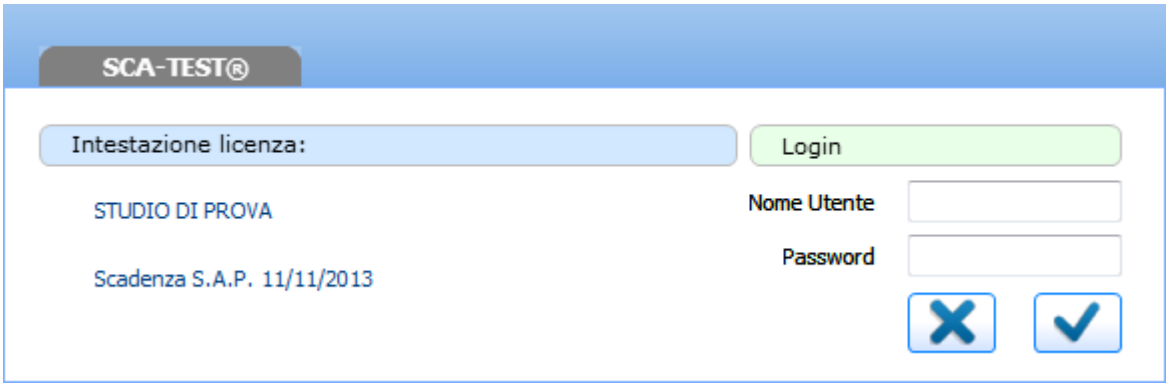


Se la chiave di attivazione non è ancora disponibile, verrà recapitato un messsaggio relativo. In caso positivo, si otterrà un messaggio che tutto è andato a buon fine e sarà necessario riavviare il programma.

- Se avete scelto l'**invio manuale** della richiesta, la risposta sarà consegnata attraverso un fax contenente la chiave di attivazione che andrà inserita in questo campo

In entrambi i casi, il sistema produrrà una chiave unica e personale.

La licenza d'uso ha una durata di 365 giorni dalla data di attivazione, come si può notare dalla data che compare sulla schermata di avvio al momento del login.


SCA-TEST®
Intestazione licenza:
STUDIO DI PROVA
Scadenza S.A.P. 11/11/2013
Login
Nome Utente
Password

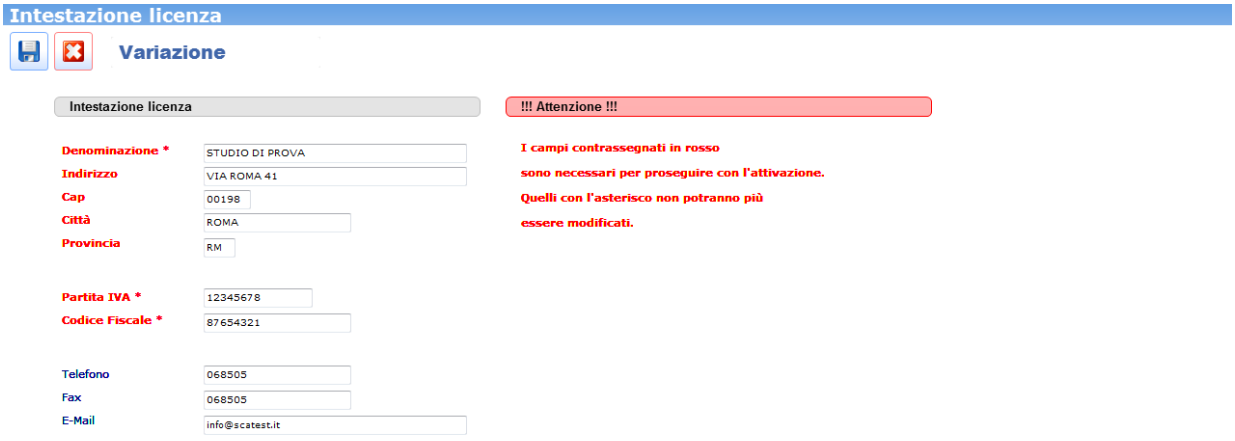
Configurazione manuale

Da effettuarsi solo nel caso in cui non sia stata eseguita la configurazione automatica mediante wizard.

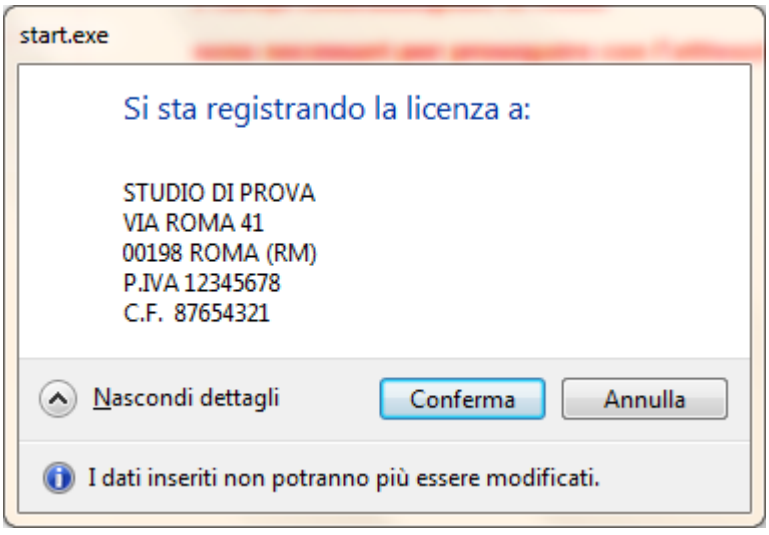
Intestazione della licenza

Accediamo alla configurazione dell'intestazione della licenza cliccando su **Intestazione Licenza**

Inseriamo tutti i dati richiesti.
NB: i campi contrassegnati in rosso sono necessari per proseguire con l'attivazione. Quelli con l'asterisco non potranno più essere modificati.

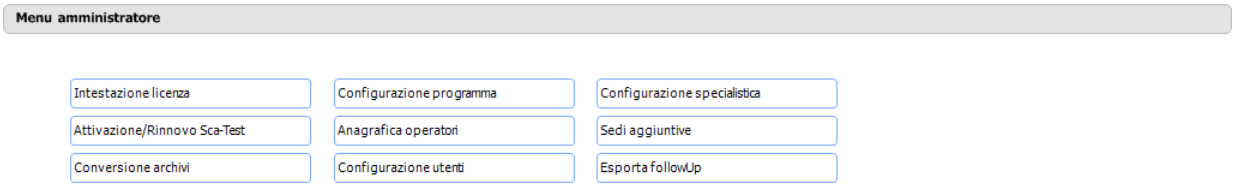


Al salvataggio verrà richiesto di confermare quanto abbiamo inserito.

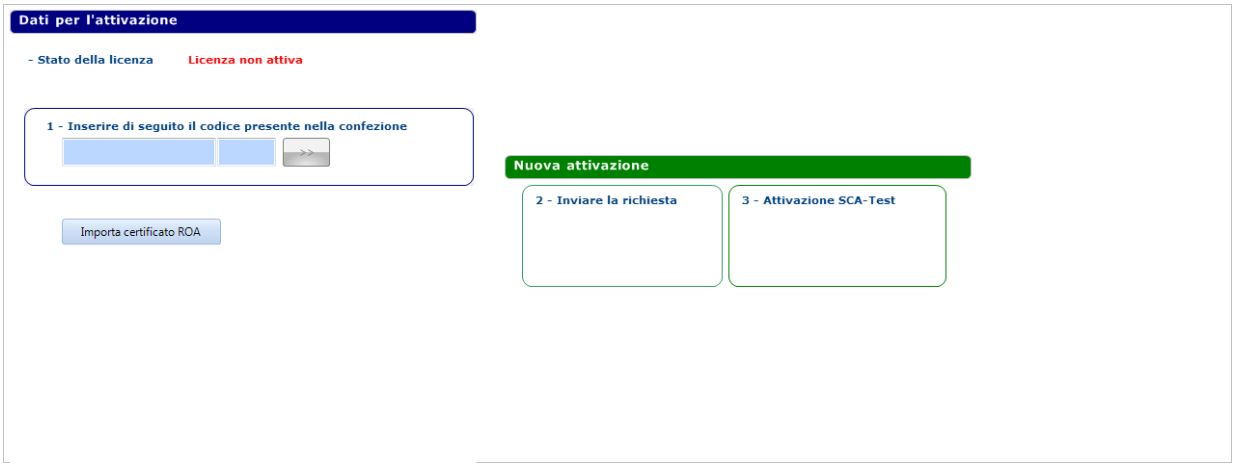


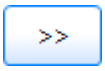
Invio richiesta di attivazione

Clicchiamo su **Attivazione/Rinnovo Sca-Test**

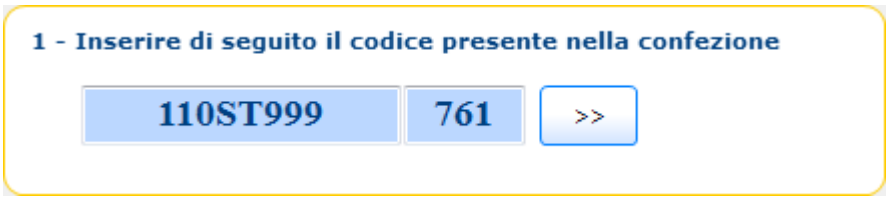


Si aprirà la seguente schermata:

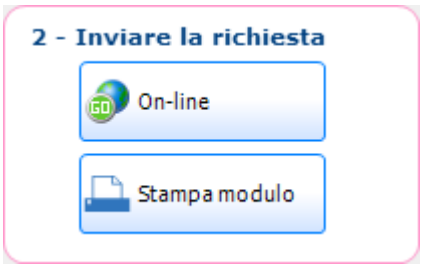


Inseriamo il codice di licenza presente nella confezione e clicchiamo sul pulsante 

per andare avanti.

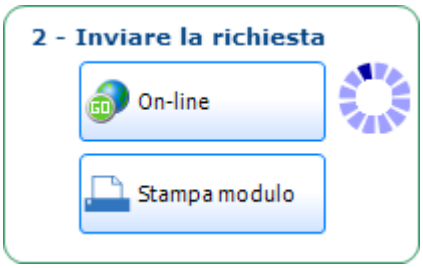


Se il codice è corretto, si abiliterà il riquadro successivo che ci consentirà di inviare la richiesta di attivazione.



Ci sono due modalità per poter inviare la richiesta di attivazione:

Automaticamente (**On-line**), se si dispone di una connessione ad internet. In tal caso il click sul pulsante invierà automaticamente la richiesta.



Manualmente (**Stampa modulo**), attraverso l'invio a mezzo fax della richiesta. In tal caso il click genererà una richiesta da stampare e inviare tramite fax, come nell'esempio sottostante.

From: **STUDIO DI PROVA**

VIA ROMA
00198 ROMA (RM)
Tel. :
E-mail :

ROMA, 11/11/2012

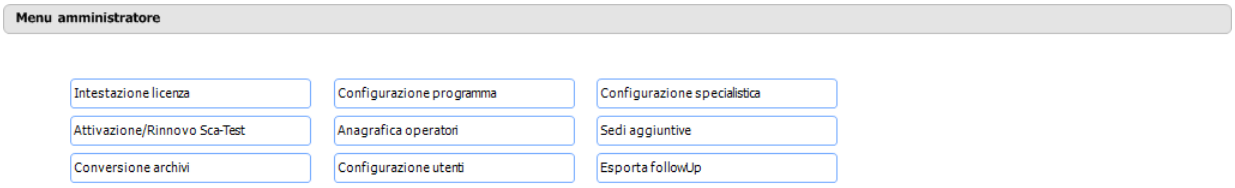
Richiesta chiave di attivazione per programma SCA-TEST

Intestatario STUDIO DI PROVA
VIA ROMA
00198 ROMA (RM)

Codice personale **112345678-8794**

Attivazione della licenza

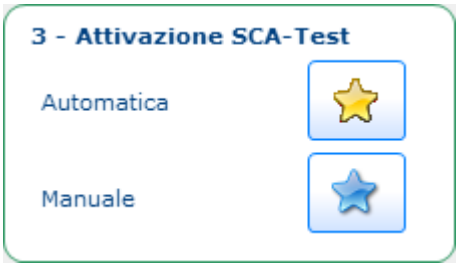
Clicchiamo sempre su **Attivazione/Rinnovo Sca-Test**



Si aprirà la già nota schermata, leggermente modificata perché siamo ormai in attesa di inserire la chiave di attivazione:

Ci sono due modalità per poter inserire la chiave di attivazione:

- Nel caso della **richiesta automatica**, la chiave di attivazione sarà importata in maniera pratica e veloce cliccando sul relativo pulsante

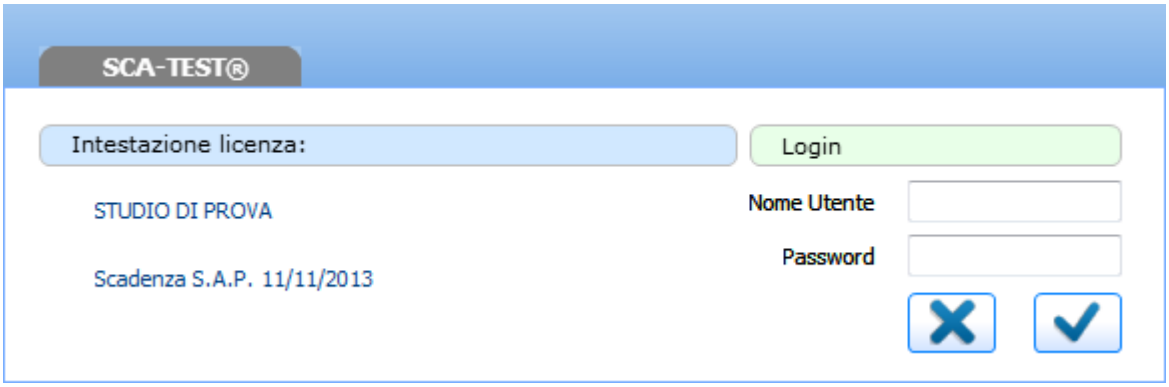


Se la chiave di attivazione non è ancora disponibile, verrà recapitato un messsaggio relativo. In caso positivo, si otterrà un messaggio che tutto è andato a buon fine e sarà necessario riavviare il programma.

- Se avete scelto l'**invio manuale** della richiesta, la risposta sarà consegnata attraverso un fax contenente la chiave di attivazione che andrà inserita in questo campo

In entrambi i casi, il sistema produrrà una chiave unica e personale.

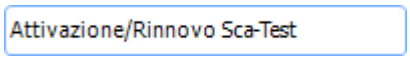
La licenza d'uso ha una durata di 365 giorni dalla data di attivazione, come si può notare dalla data che compare sulla schermata di avvio al momento del login.



Attivazione dell'utente

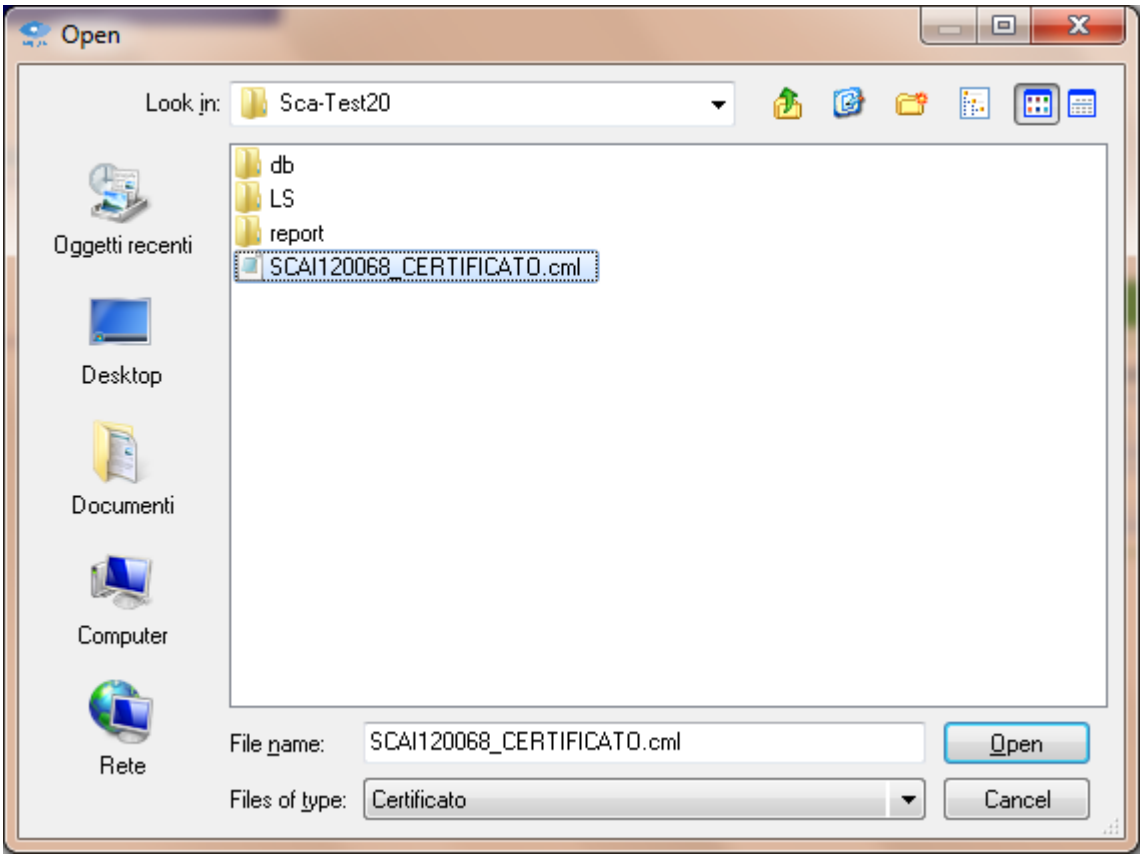
Ad ogni operatore è associato un **certificato elettronico** (cioè un file con le proprie credenziali) e un **pin** che serviranno ad attivare l'utente sulla postazione abilitata.

- Effettuiamo il login come amministratore, inserendo come nome utente **admin** e come password **admin**.

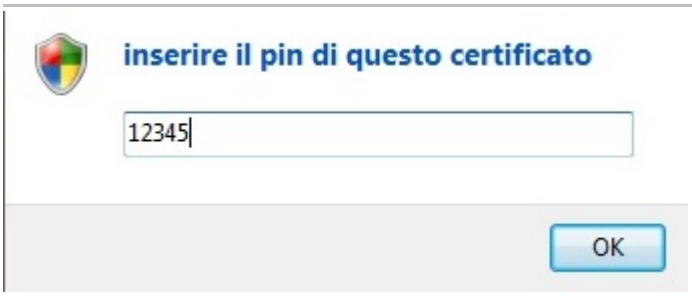
- Clicchiamo sempre su 

- Clicchiamo sul pulsante

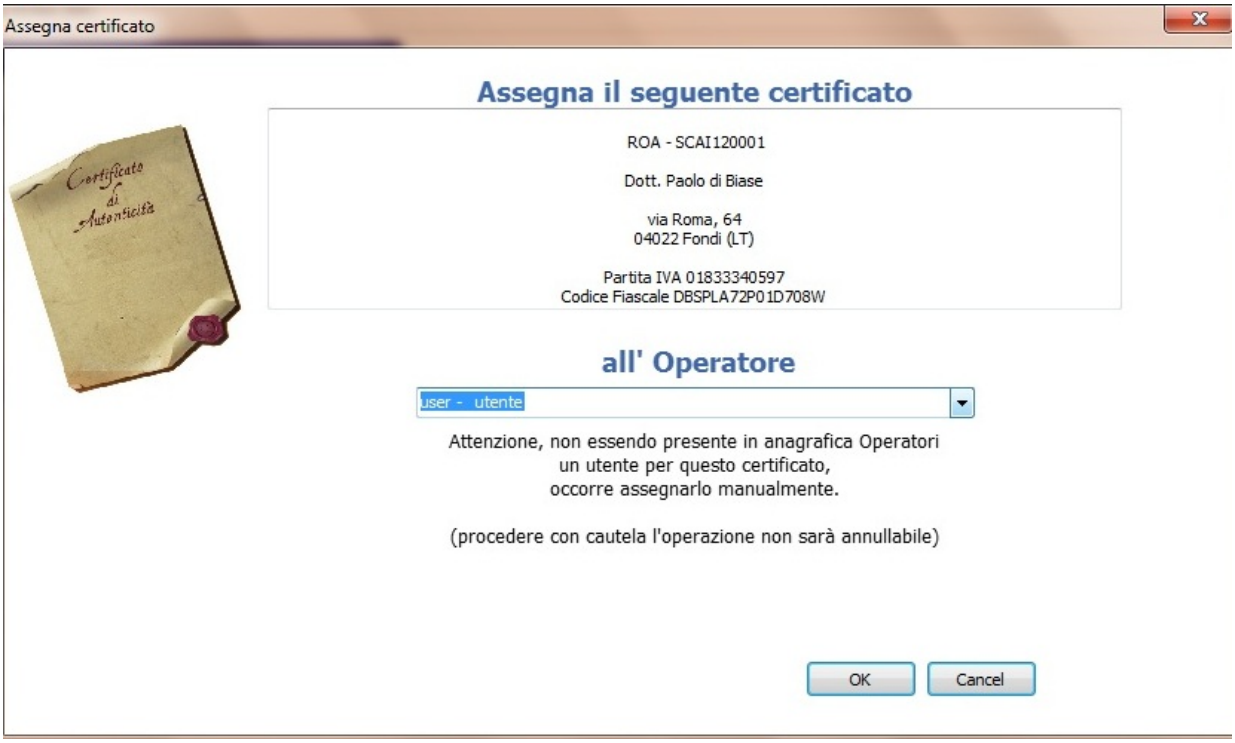
e si aprirà una schermata per selezionare il file del certificato



- Inseriamo quindi il pin in possesso



- Selezioniamo l'utente **user** da attivare con i nostri dati



Salviamo e riavviamo SCA-TEST.

A questo punto è possibile eseguire il login con le seguenti credenziali:
user (come nome utente) e **password** (come password).

Una volta effettuato l'accesso, è consigliabile cambiare la password, cliccando su

e quindi sul pulsante di cambio password.

Da qui è anche possibile modificare i propri dati personali.

mm.Dati
Titolo
Nome
Cognome
Dott.
mauro
rossi
Indirizzo
via Roma, 18
Città
00198
roma
rm
Telefono
0681501540
Fax
06871519500
Cellulare
E-mail
prossi@email.it
Cod. fiscale
rsrtru72P01D708W
Partita IVA
01833376597

Guida rapida all'uso

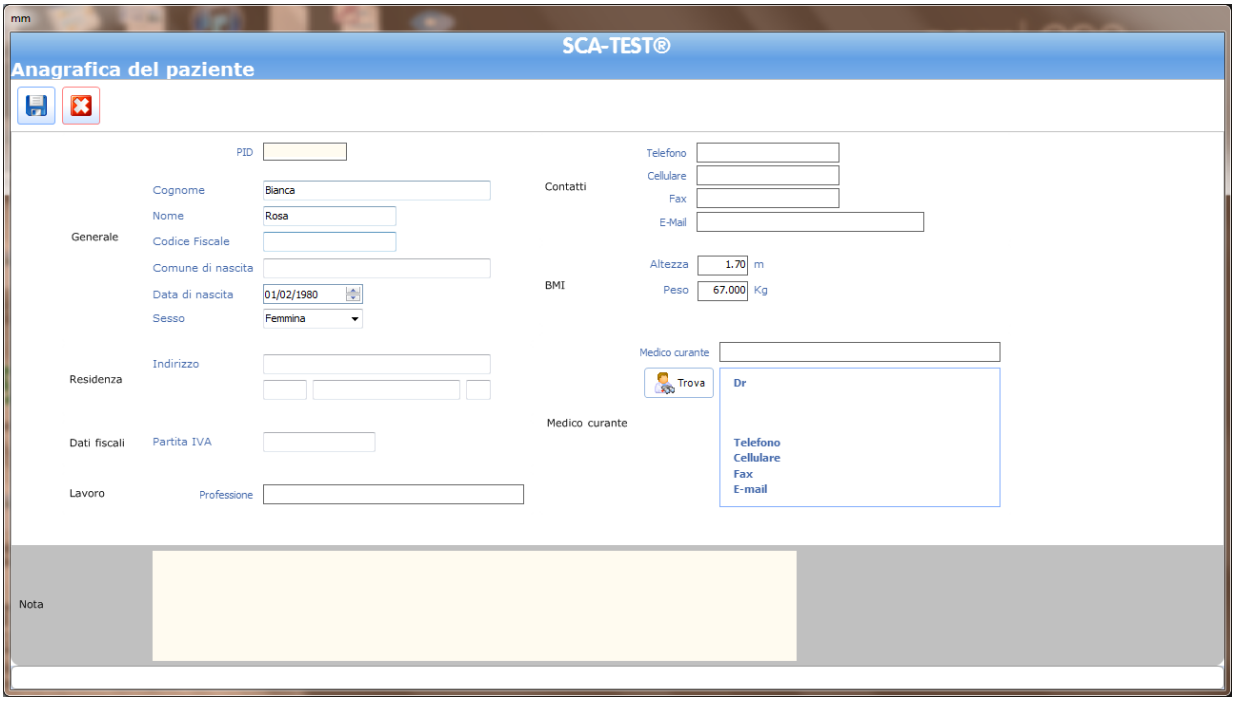
Per poter utilizzare SCA-TEST, occorre aver effettuato l'attivazione come descritto nelle pagine precedenti.

Effettuiamo l'accesso a SCA-TEST inserendo USERNAME e PASSWORD dell'operatore abilitato ad effettuare lo SCA-TEST.

Nuovo paziente

Per inserire un nuovo paziente in archivio cliccare su **Area Pazienti** del menù principale a sinistra e quindi sul pulsante **Nuovo paziente**

Completare quindi con tutti i dati necessari (cognome, nome, data di nascita, sesso, …, altezza e peso abituale) e salvare.



NB: Il PID è un numero identificativo univoco per la paziente, generato in automatico dal software.

Cerca paziente già inserito

Per accedere all'area di ricerca paziente, cliccare su **Area Pazienti**

e inserire nell'apposito campo i dati da ricercare.

I campi di ricerca sono:

PID

inserendo dei numeri si suppone che si voglia effettuare una ricerca per identificativo univoco della paziente (PID)

COGNOME

inserendo solo carattere alfanumerici, la ricerca avverrà anche per testo contenuto

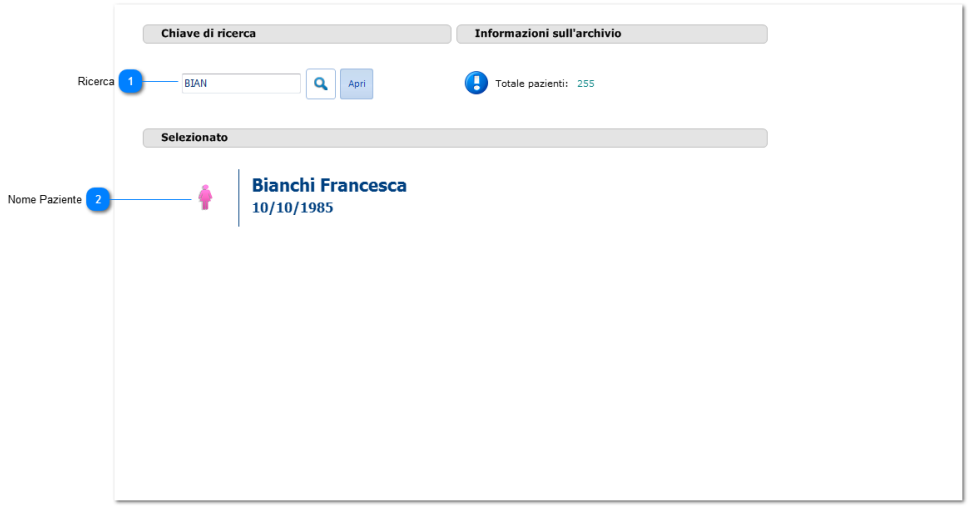
COGNOME E NOME

inserendo in carattere @ tra caratteri alfanumerici, la ricerca sarà effettuata incrociando il campo cognome ed il campo nome.

CODICE FISCALE

Se inseriamo lettere e numeri la ricerca avverrà sul campo codice fiscale e per testo contenuto.

Nel caso in cui il risultato della ricerca dovesse dare più di un risultato, sarà mostrata una griglia per poter scegliere manualmente la paziente. E' comunque possibile inserire maggiori criteri di selezione per ridurre al minimo i risultati.

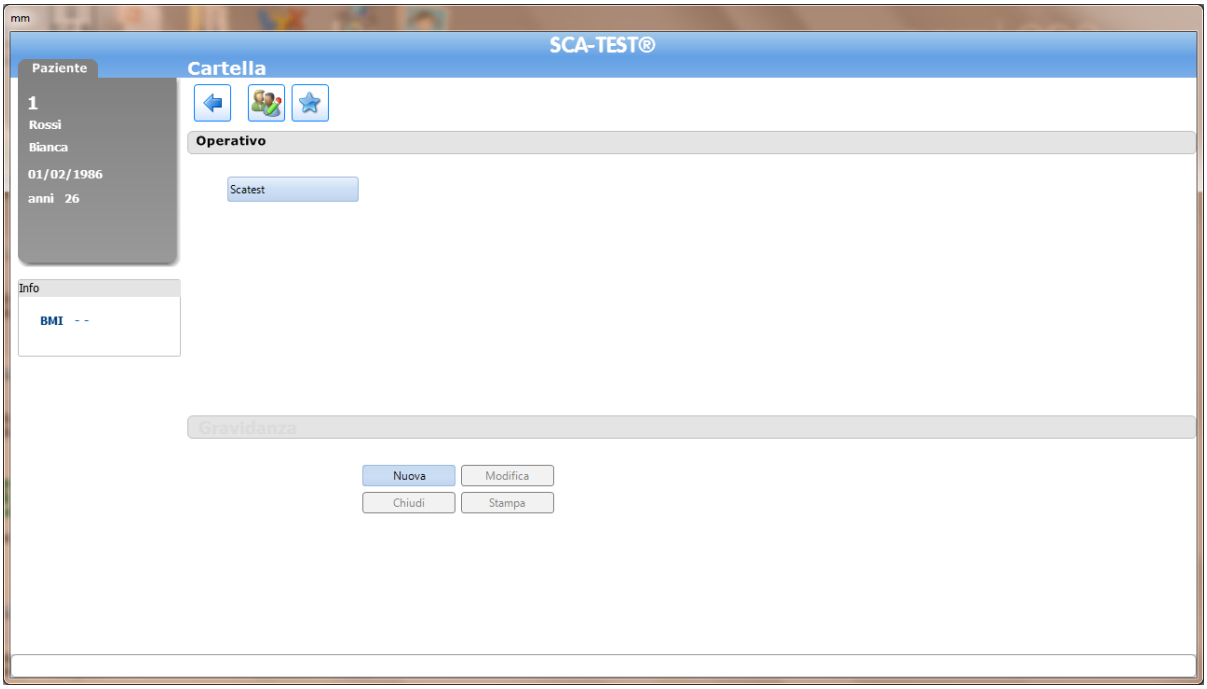


Una volta individuata la paziente confermiamo l'apertura della scheda cliccando su

Nuovo esame

Prima di effettuare un nuovo esame, occorre selezionare la paziente ed entrare nella scheda paziente

Cliccare su SCA-TEST e inserire l'UM (NB: la data nel campo UM va scritta digitando giorno/mese/anno spostandosi con le frecce, con il puntatore del mouse oppure digitando uno dei seguenti caratteri: **.** , **-** **/**).

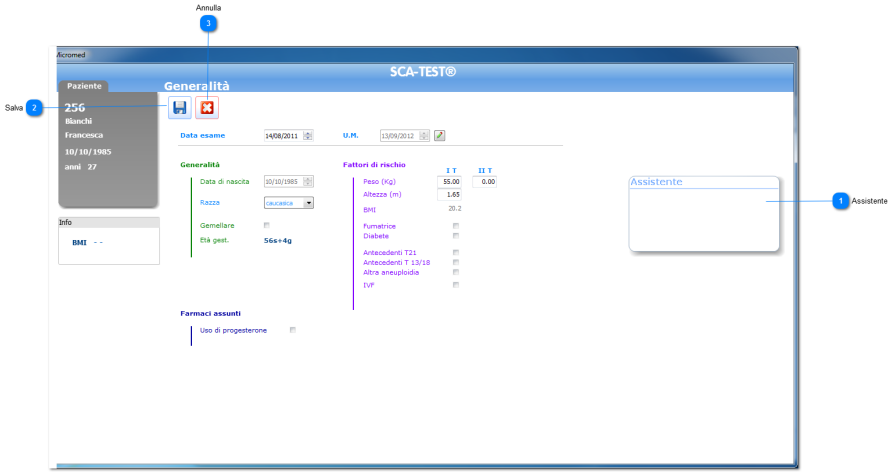


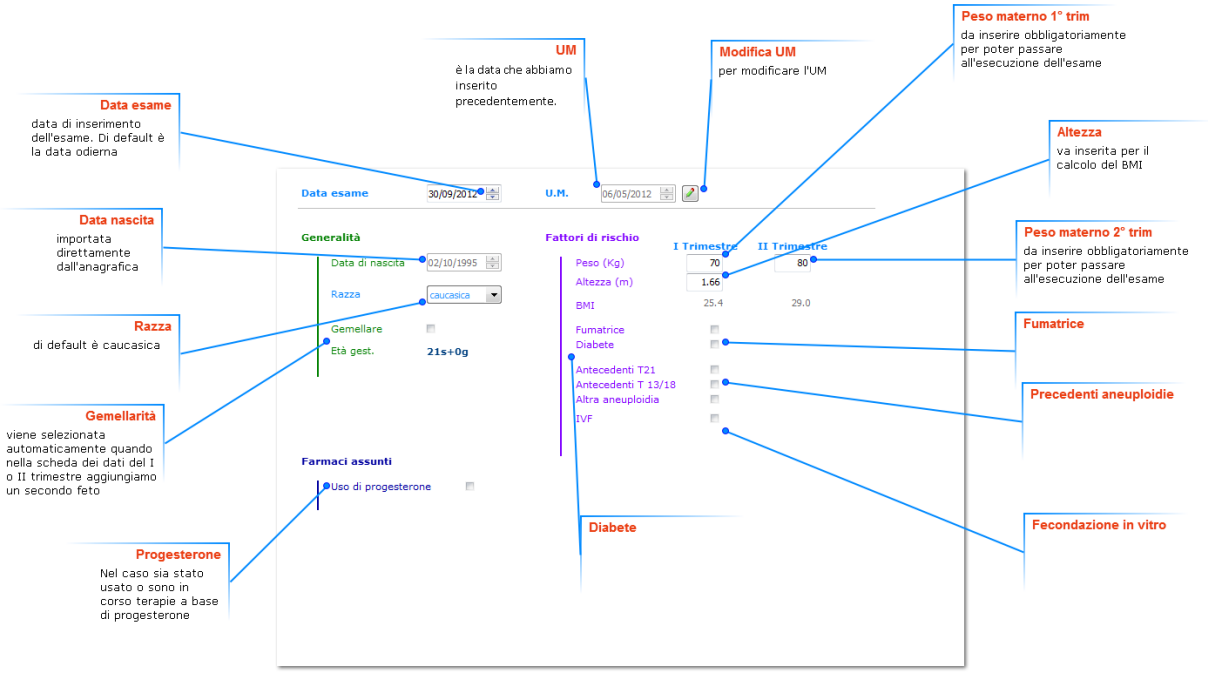
si apre la scheda riepilogativa dello SCA-TEST, dove si potrà accedere a:

- generalità/ fattori di rischio
- esame del I trimestre
- esame del II trimestre
- esame del I & II trimestre
- follow-up

Prima di eseguire qualsiasi esame SCA-TEST occorrerà inserire necessariamente le informazioni presenti su generalità e fattori di rischio, cliccando sul pulsante **Inserimento/ modifica**

Si aprirà quindi la seguente schermata

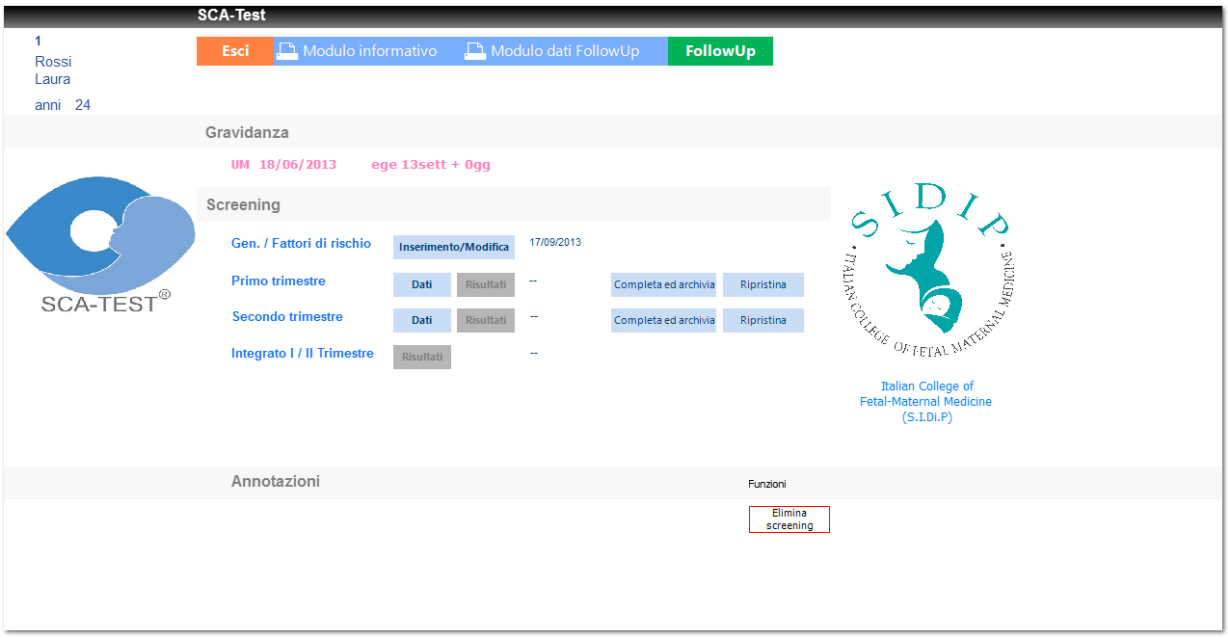




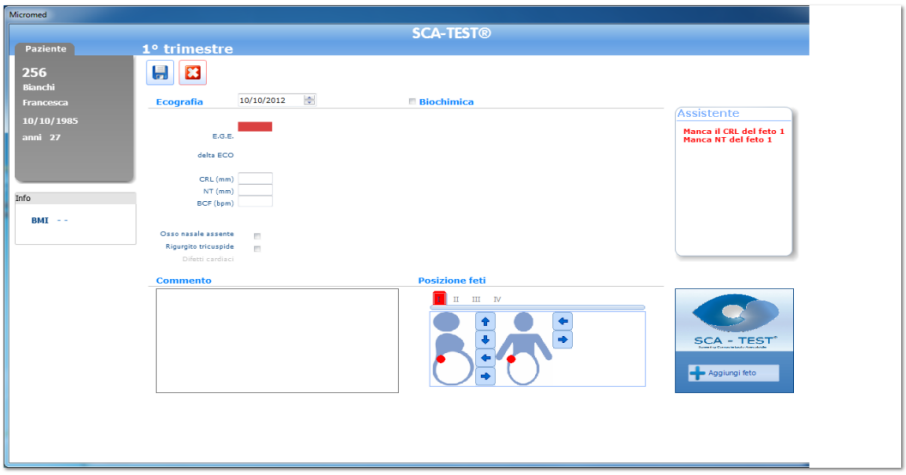
Nel caso di una gravidanza con IVF, è possibile selezionare se trattasi di ovodonazione o congelamento degli ovociti/embrione.

Screening del I trimestre

Per effettuare lo screening I trimestre cliccare sul pulsante **Dati** dell'esame I trimestre



Compilare quindi tutti i dati necessari.



Nella parte destra della schermata è stato posto un assistente che indica in maniera semplice ed efficace i dati che ancora dobbiamo inserire per poter completare lo screening.

Esame biofisico

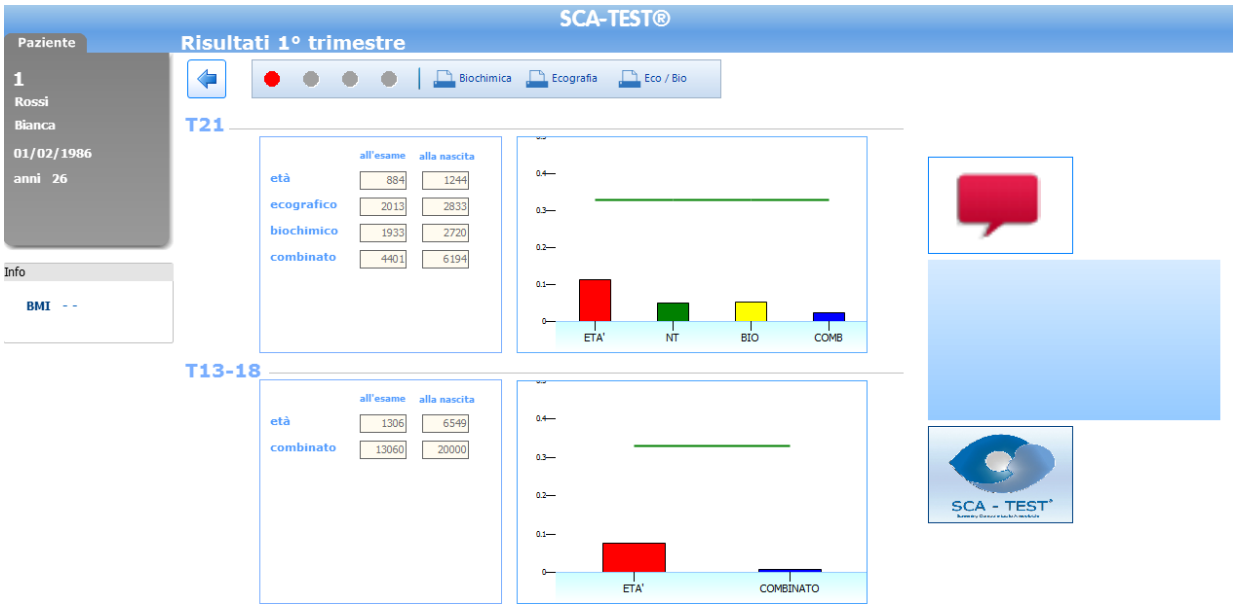
Inserire tutti i campi necessari: CRL, NT e data Ecografia (è la data dell'esame ecografico. Di default è la data odierna).
Selezionare i soft-marker presenti (osso nasale assente; rigurgito tricuspide presente; difetti cardiaci selezionabili solo se presente rigurgito tricuspide)
E' da qui che si può aggiungere un secondo feto.
L'esame può essere salvato e si può già avere il primo calcolo del rischio ecografico, cliccando direttamente sui risultati.

Esame biochimico

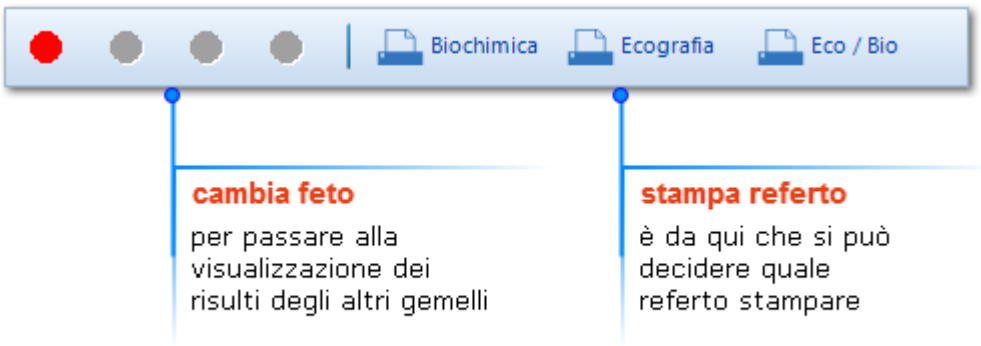
Selezionare biochimica per abilitare l'esame biochimico.
Inserire la data del prelievo, i valori del bitest con le rispettive unità di misura.

Visualizzazione risultati & stampa referto

Una volta che tutti i dati sono stati inseriti si salva per passare al calcolo del rischio. Nel caso in cui non vengono inseriti i dati della biochimica, è comunque possibile passare al calcolo dei risultati, visualizzando solo quelli riguardanti la parte ecografica. Se presenti anche i dati della biochimica SCA-TEST effettuerà i calcoli per il combinato.



PS: per passare da un feto all'altro, cliccare sul relativo pulsante abilitato.



dati I trimestre

- **Selezionare**

<DA FARE>: Inserire il testo della descrizione qui...

- **Cliccare qui**

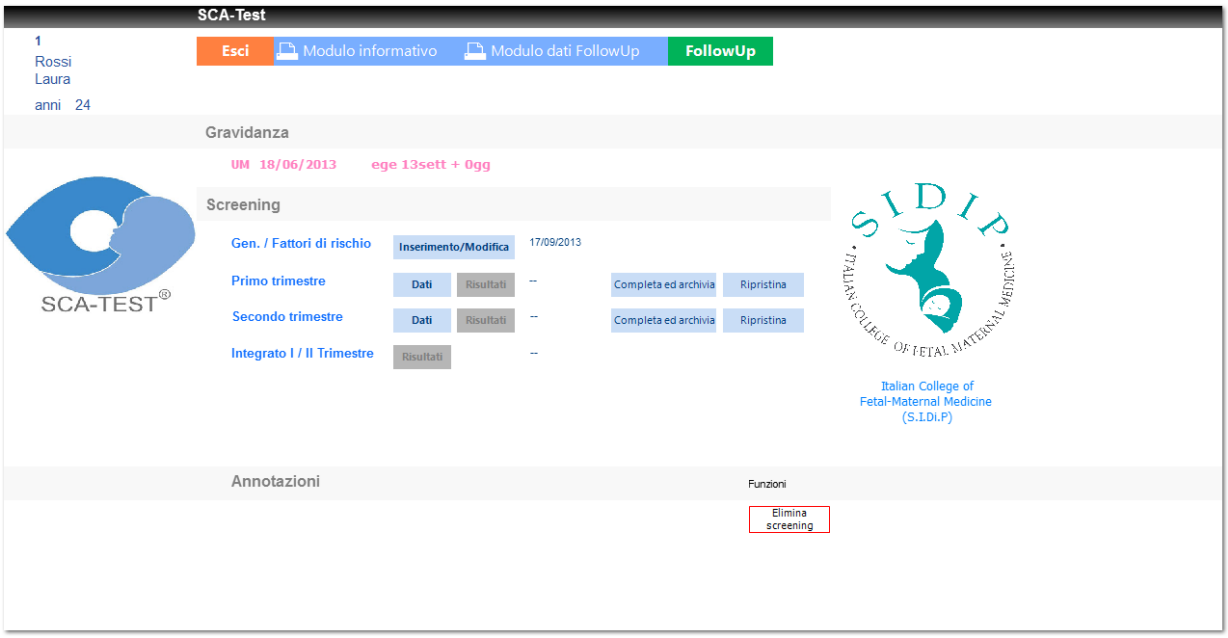
<DA FARE>: Inserire il testo della descrizione qui...

- **Selezionare**

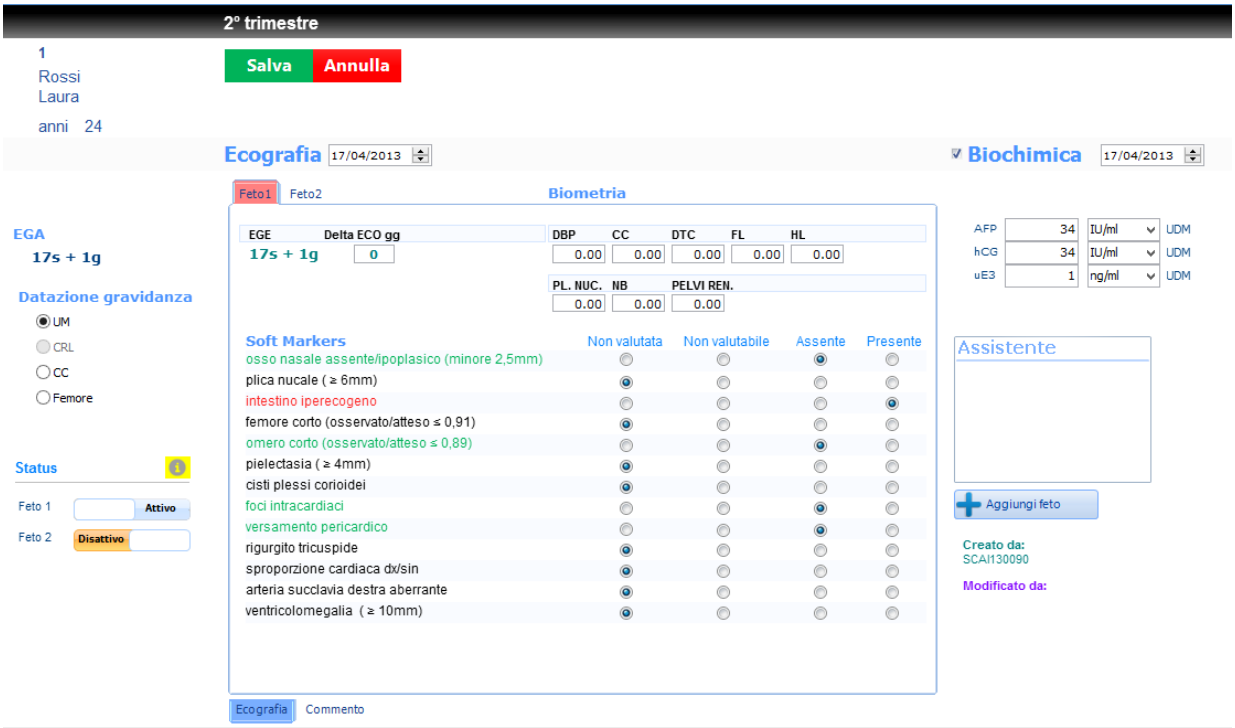
<DA FARE>: Inserire il testo della descrizione qui...

Screening del II trimestre

Per effettuare lo screening I trimestre cliccare sul pulsante **Dati** dell'esame II trimestre



Compilare quindi tutti i dati necessari.
In caso di gravidanza gemellare, è da qui che si può aggiungere un secondo feto, oppure "disattivare" un gemello (ovvero escluderlo dal calcolo), quando non è possibile misurarlo o valutarlo, ad esempio in caso di patologia (acrania, bcf assente, ecc...)



Esame morfobiometrico

Compilare tutti i campi.

La datazione della gravidanza è di default basata sull'UM. In caso di giorni di differenza ecografica, inserire manualmente il numero espresso in giorni. E' possibile datare in base alla CC o al femore. Se è già stato eseguito l'esame del I trimestre, la datazione si baserà esclusivamente sul CRL.
La presenza e/o assenza dei softmarker modificherà il rischio del test.
Sul referto verrà riportata solo la presenza e/o l'assenza di ciascun softmarker.

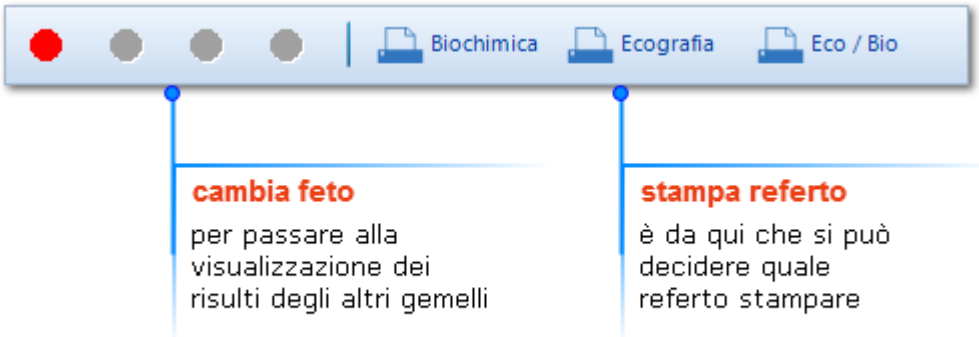
L'esame può essere salvato e si può già avere il primo calcolo del rischio ecografico, cliccando direttamente sui risultati.

Esame biochimico

Selezionare biochimica per abilitare l'esame biochimico.
Inserire la data del prelievo, i valori del tritest con le rispettive unità di misura. I valori mancanti sono in rosso; una volta inseriti assumono il colore normale.

Visualizzazione risultati & stampa referto

Una volta che tutti i dati sono stati inseriti si salva per passare al calcolo del rischio. Nel caso in cui non vengono inseriti i dati della biochimica, è comunque possibile passare al calcolo dei risultati, visualizzando solo quelli riguardanti la parte ecografica. Se presenti anche i dati della biochimica SCA-TEST effettuerà i calcoli per il combinato.



cambia feto

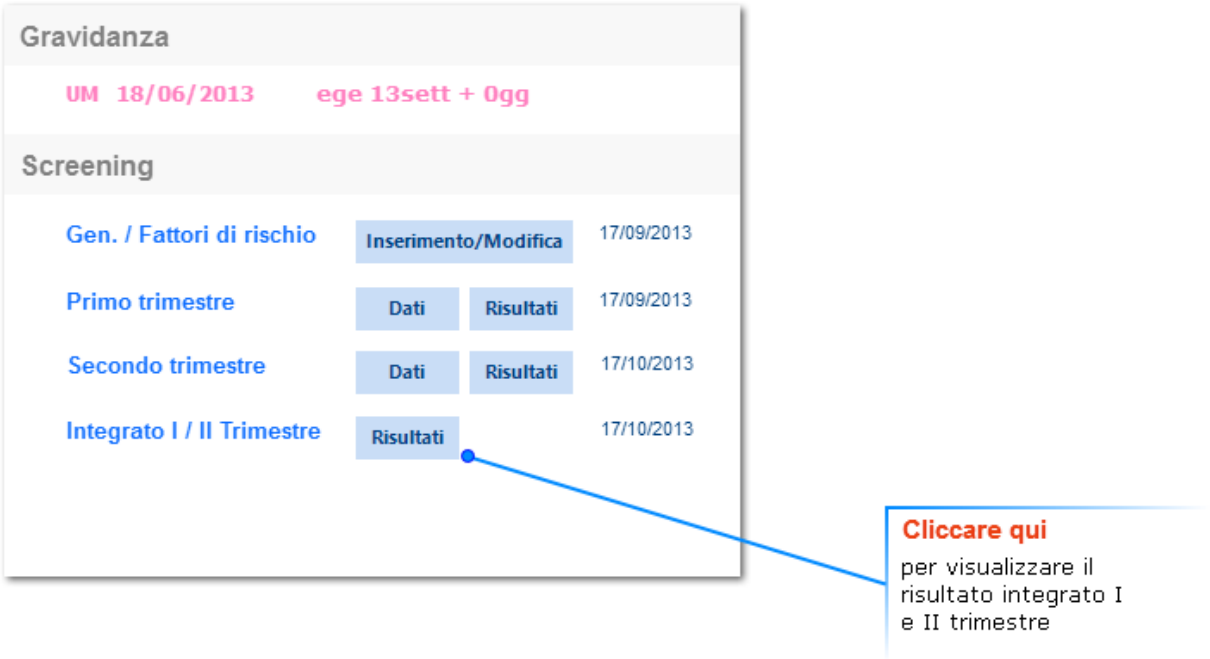
per passare alla visualizzazione dei risulti degli altri gemelli

stampa referto

è da qui che si può decidere quale referto stampare

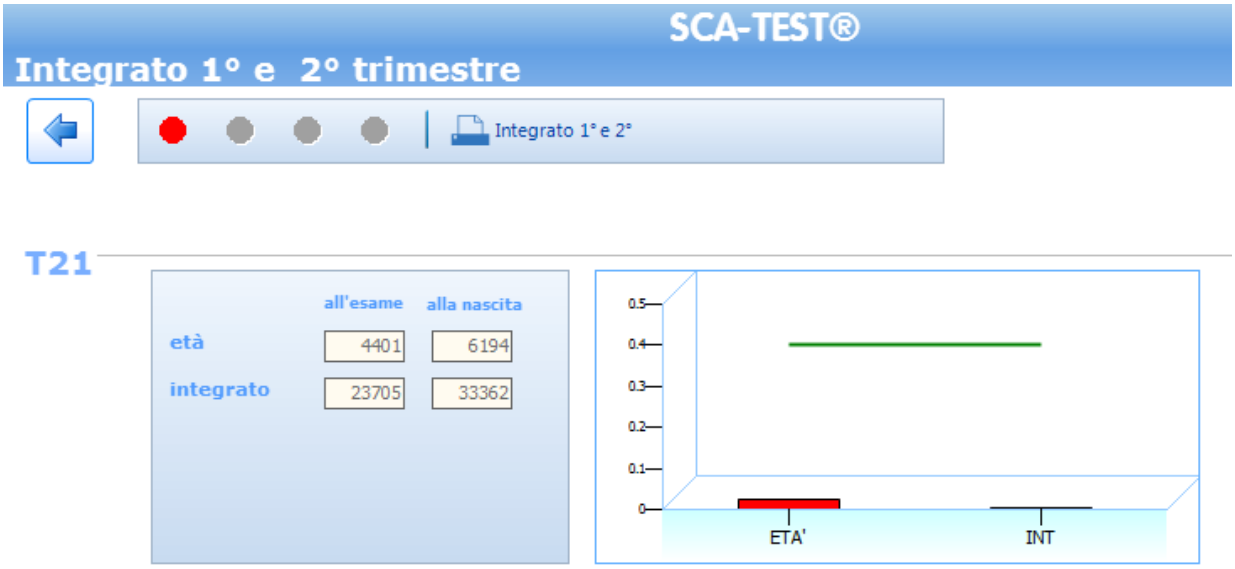
Screening I e II trimestre

Una volta che sono stati inseriti tutti i dati ecografici e biochimici del I e del II trimestre, verrà abilitato il pulsante **risultati** dell'integrato I / II trimestre.



Visualizzazione risultati & stampa referto

Da questa schermata sarà possibile la visualizzazione del risultato, la stampa e l'invio mail del referto.

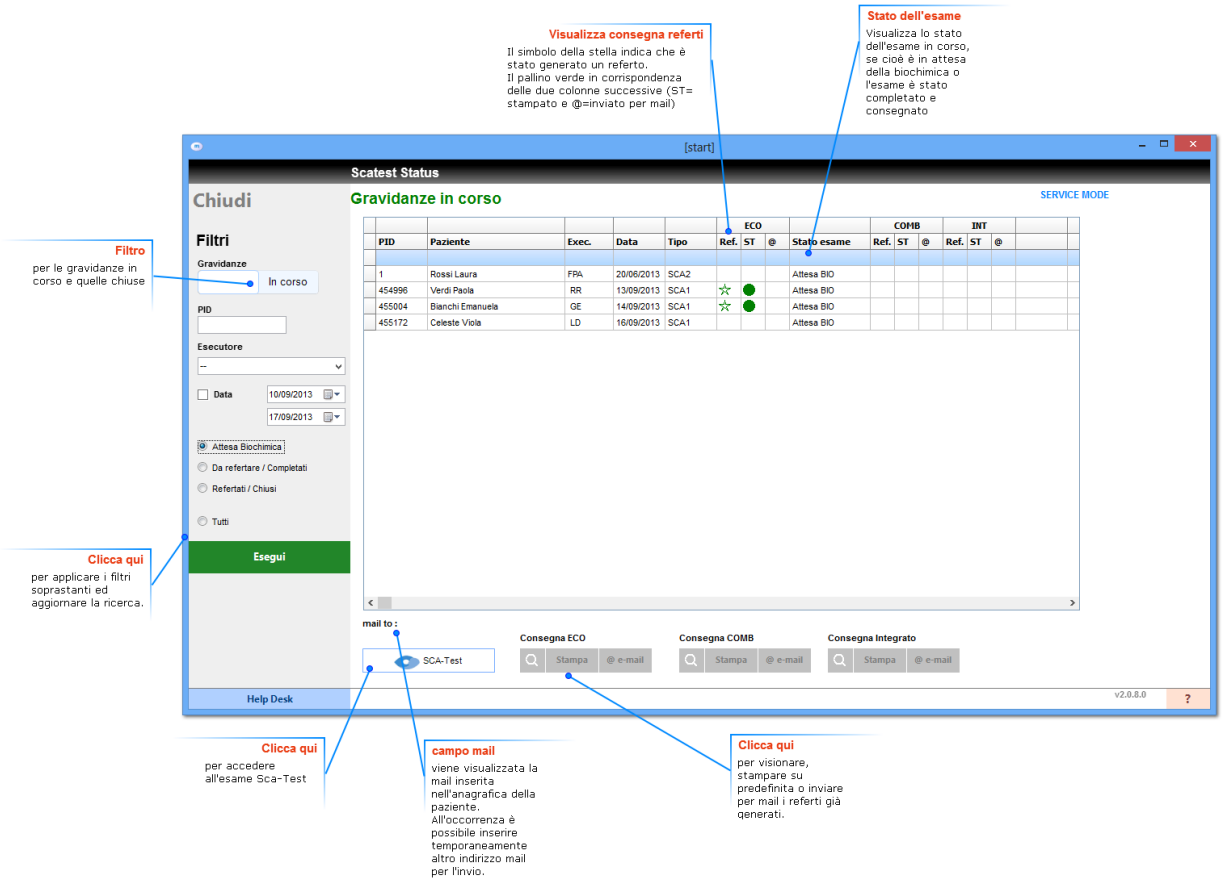


Registro Sca-Test

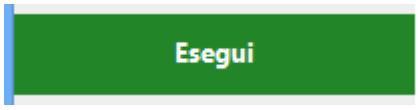
Si accede al registro Sca-Test dalla schermata principale, cliccando sul pulsante

.

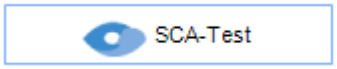
Da questo registro è possibile gestire gli screening inseriti, in corso, in attesa biochimica e i completati.



- **Clicca qui**



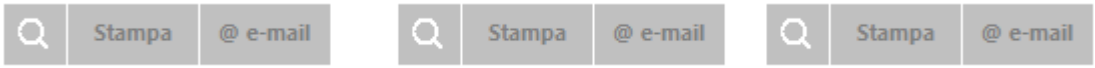
- **Clicca qui**



- **campo mail**

:

- **Clicca qui**



- **Visualizza consegna referti**

<DA FARE>: Inserire il testo della descrizione qui...

- **Stato dell'esame**

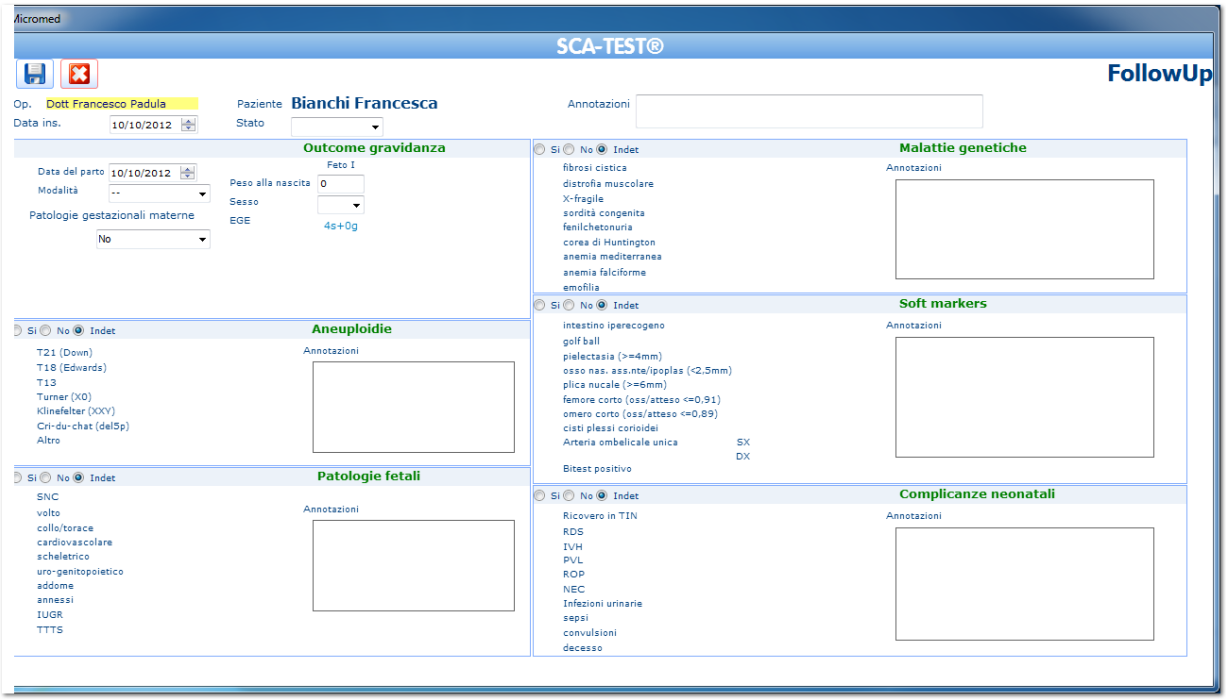
<DA FARE>: Inserire il testo della descrizione qui...

- **Filtro**

<DA FARE>: Inserire il testo della descrizione qui...

Follow-up

Per accedere alla scheda del follow-up cliccare sul relativo pulsante

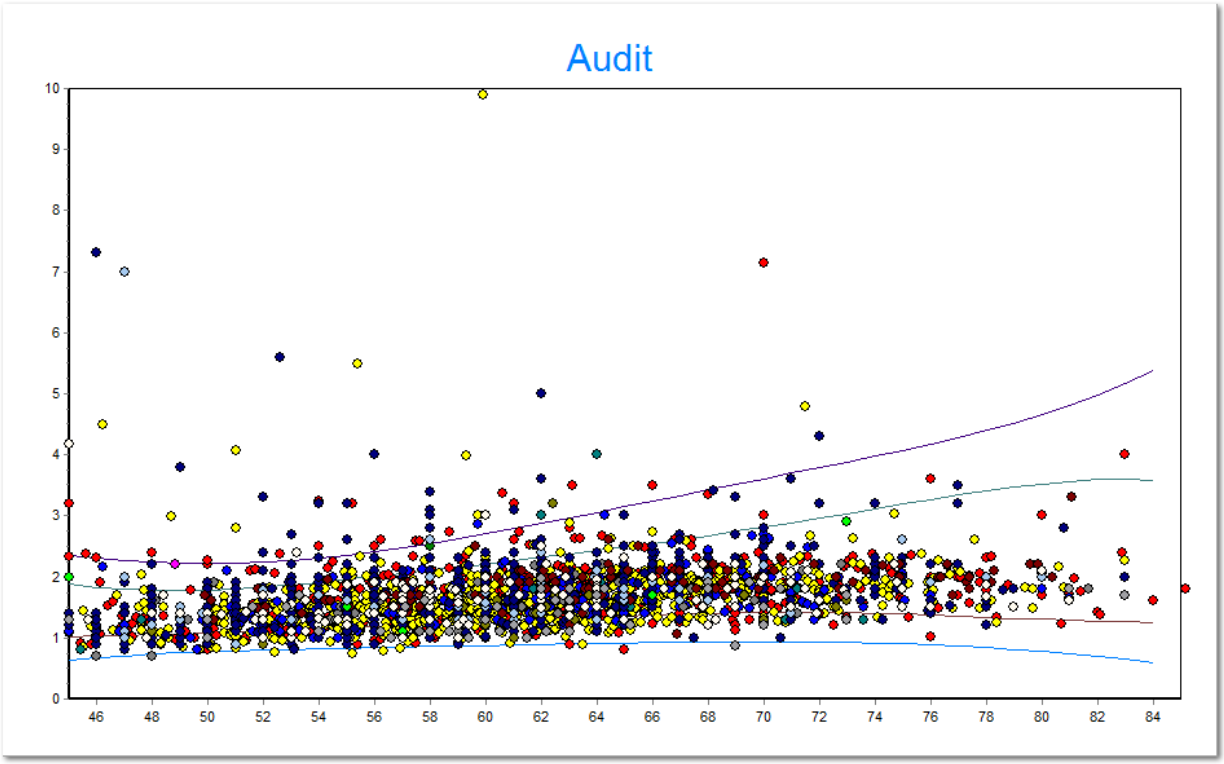


Nel caso di gravidanza gemellare vengono proposti i campi per ogni singolo feto.

Audit

Per accedere alla visualizzazione dell'audit cliccare sul relativo pulsante.

E' possibile visualizzare come si distribuiscono i propri dati sul grafico della NT in funzione del CRL.



Note tecniche

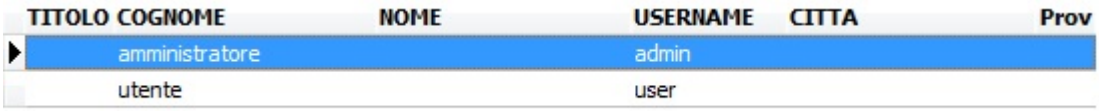
L'utente **admin** ha le credenziali di amministratore del software. E' in grado quindi di gestire l'attivazione software e di apportare tutte le modifiche alla configurazione del programma e degli utenti.

1. **Cambio password**.
Ogni utente dovrà cambiare la password del login ogni 60 giorni. La richiesta verrà proposta in automatico login.
E' anche possibile cambiare la propria password in qualunque momento accedendo all'apposita area.

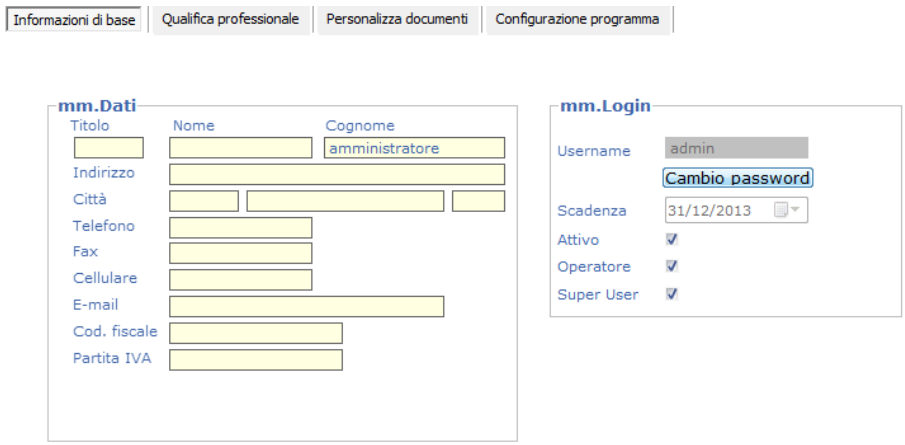
Anche l'utente **admin** può modificare la propria password accedendo all'**Anagrafica operatori**.

Cliccare sul pulsante **elenco**

selezionare il rigo dell'utente **admin** e cliccare su **Modifica**

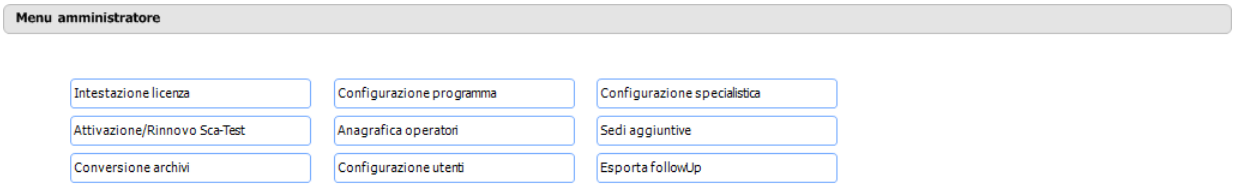


All'apertura della scheda sucessiva, cliccare su **cambio password** e inserire le nuove credenziali di acces riavviare.

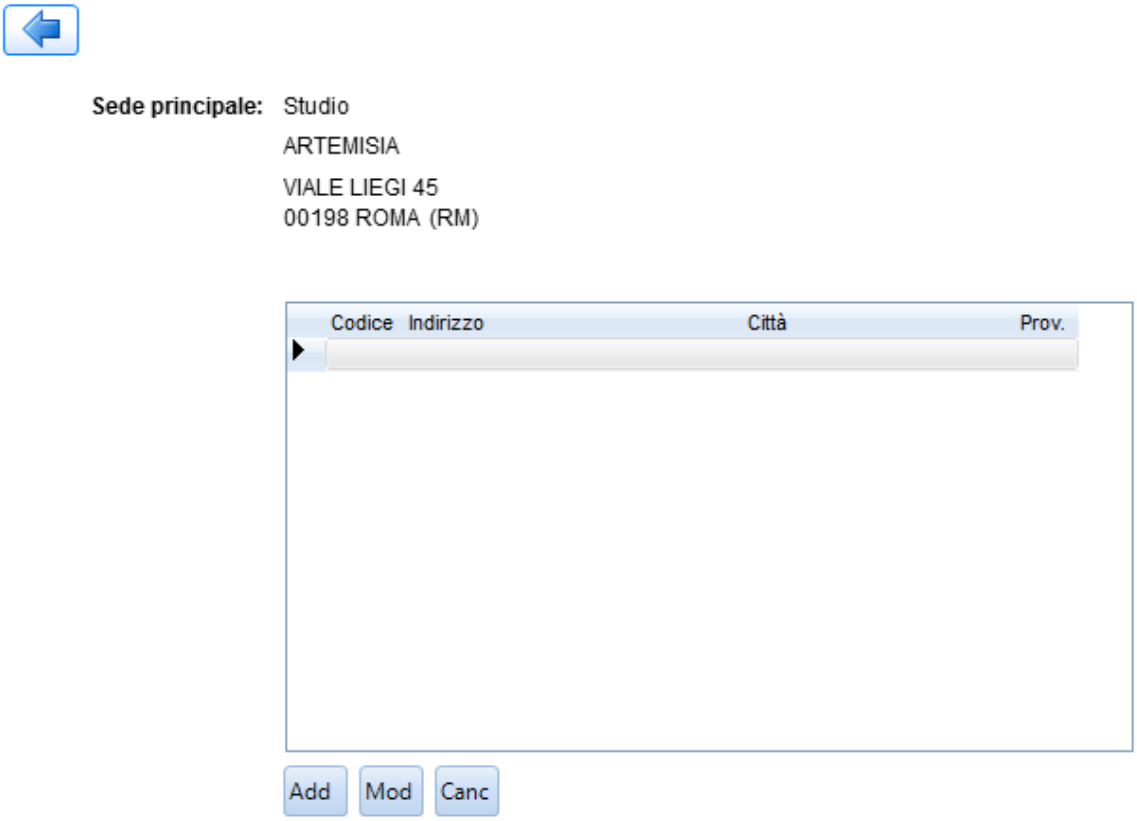


2. Impostazione di una seconda sede

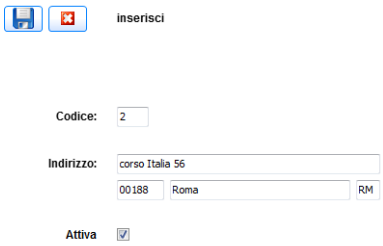
Cliccando su **Sedi aggiuntive** sarà possibile configurare l'indirizzo di un secondo studio ecografico se, ad
utilizzando un pc portatile.



Si aprirà la seguente schermata:



Cliccando sul pulsante ADD, sarà possibile aggiungere la seconda sede.


inserisci
Codice:
2
Indirizzo:
corso Italia 56
00188
Roma
RM
Attiva

Introduzione

Il software per lo screening computerizzato delle aneuploidie fetali si rinnova completamente.
Grazie anche al contributo di tutti gli operatori che nel corso degli anni hanno apportato suggerimenti, è stato sviluppato un nuovo software, più semplice, moderno, aggiornato, che risponde alle attuali esigenze della diagnosi prenatale non invasiva.
Cosa c'è di nuovo?
Il rinnovamento non riguarda solamente l'interfaccia grafica e la migliore fruibilità del software, ma anche il contenuto scientifico alla base dei calcoli.
Negli ultimi anni la produzione scientifica internazionale in campo di screening delle aneuploidie è aumentata notevolmente. Molti brillanti lavori descrivono nuovi *soft signs* in associazione alla sindrome di Down, pur tuttavia sottolineando la non sempre agevole valutazione ecografica, inserendo in tal modo un bias nell'interpretazione del *soft sign* nel calcolo del rischio. In altri termini, l'operatore si trova di fronte ad un duplice problema: il primo, immediato, è relativo alla fattibilità tecnica nell'individuare il *soft sign* (posizioni fetali sfavorevoli, scarsa ecogenicità dei tessuti sottocutanei materni, oligoamnios, ecc.); il secondo, più subdolo, è operatore indipendente e riguarda il contributo, in termini di rischio, che quel *soft sign* apporta al calcolo finale.
In letteratura infatti non esiste un valore assoluto per ciascun *soft sign,* in quanto dipende, a parte la standardizzazione della tecnica ecografica, dalla eterogeneità della popolazione esaminata. Basti pensare ad esempio al valore (likelihood ratio - LR) che può assumere l'assenza dell'osso nasale nella popolazione caucasica o in quella africana; oppure alle recenti tavole di riferimento per la translucenza fetale pubblicate in diversi Paesi (Francia, Belgio, Svezia, Tailandia, ecc.) che si sono rivelate essere "più sottili" delle precedenti inglesi frequentemente utilizzate. Tutto ciò ci fa capire quanto possiamo allontanarci dal fornire una più corretta valutazione del rischio di sindrome di Down. Il problema però non riguarda solo l'etnia! Molti articoli infatti fanno riferimento a popolazioni ad alto rischio, a basso rischio, quindi a popolazioni selezionate. Ovviamente il valore di ciascun *soft sign* sarà necessariamente diverso se indagato in una popolazione non selezionata o ad alto rischio di sindrome di Down.
Tuttavia, indagando ulteriormente per capire quali caratteristiche debba presentare una popolazione ad alto rischio, purtroppo non troviamo unanimità, in quanto i lavori pubblicati si riferiscono ad una combinazione dei seguenti parametri: età materna al di sopra dei 35 anni, familiarità diretta per sindrome di Down, positività allo screening sierologico (rischio > 1:200 oppure >1:250 oppure >1:300).

Inoltre, occorre sottolineare che, per definizione, lo screening *"si applica ad una **popolazione standard**, con un rischio medio di malattia... e le procedure dello screening, prevedono che gli esami medici siano eseguiti a tappeto su tutta su **tutta** la popolazione, anche quelli senza alcun sintomo, indicazione clinica di malattia o familiarità per malattia.... con lo scopo di individuare il paziente **da sottoporre alle successive indagini diagnostiche**".*
Lo screening del primo trimestre si basa sull'utilizzo di una combinazione di parametri (età materna, free beta hCG, PAPP-A e translucenza nucale), tra 11+0 e 13+6 settimane, che in diversi studi prospettici dimostrano una detection rate per le principali aneuploidie tra il 74 e il 93%, con un tasso di falsi positivi del 5%[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Il calcolo del rischio si basa su ormai testati sistemi di scoring che tengono conto del singolo valore (likelihood ratio, LR) che ha ciascun parametro (marker). Il rischio di base (o rischio pre-test) è correlato all'età materna e all'epoca gestazionale e rappresenta il punto di partenza per calcolare il rischio post-test, ottenuto moltiplicando il valore del rischio pre-test per l'LR relativo a ciascun marker presente. L'LR esprime la probabilità di aneuploidia (es. trisomia 21) con test positivo in relazione alla probabilità di aneuploidia (es. sempre trisomia 21) con test negativo.

Questo tipo di valutazione consente, secondo gli studi più accreditati, di avere una detection rate per trisomia 21 intorno al 90%.
Nel corso degli anni, al fine di migliorare la detection rate (DR) e ridurre quindi il tasso di procedure diagnostiche invasive, sono stati identificati nuovi marker ecografici (ad es. l'osso nasale[9], il dotto venoso[10], il rigurgito della tricuspide[11], l'angolo frontomascellare[12], la translucenza intracranica[13], l'arteria succlavia destra aberrante[14], ecc.) che, in realtà, a fronte di una simile sensibilità diagnostica di circa il 90% rispetto al bitest + NT, tendono a presentare una percentuale maggiore di falsi positivi, del 2-9%[15]. La ridotta specificità di ciascun marker e la non sempre agevole fattibilità tecnica di misurazione, insieme alla mancanza di studi robusti sul significato di tali marker in un programma di screening (cioè su una popolazione non selezionata), ne sconsigliano attualmente l'uso nella pratica clinica, anche se, da un punto di vista puramente teorico, l'utilizzo di tali marker può essere utile in popolazioni selezionate, con rischio di aneuploidia alto o intermedio.
Un altro aspetto su cui porre attenzione riguarda l'utilizzo di LR negativi (cioè compresi tra 0 e 1): ad esempio, il parametro da indagare ecograficamente è l'"assenza dell'osso nasale". Se tale condizione si verifica, viene applicato un LR+ che peggiora il rischio pre-test, facilitando l'identificazione della paziente a maggior rischio di aneuploidia. Non è accettabile il contrario: la mancata "assenza di osso nasale", applicando un LR-, migliora il rischio pre-test, magari ad una paziente che ha già un rischio basso (es. 19 anni). In generale il problema degli LR deriva dal tipo di popolazione da cui sono stati estrapolati, spesso con caratteristiche di base molto eterogenee (basso vs alto rischio) e quindi con diversa prevalenza del fattore di rischio nei soggetti malati e nei sani. Pertanto, attualmente, finché non vengono condotti studi su popolazione non selezionata, si raccomanda di non utilizzare gli LR- nella pratica clinica[16].
Per quanto riguarda i marcatori biochimici di aneuploidia, sempre con lo scopo di migliorarne la detection rate, negli ultimi anni si è proposto di anticipare la valutazione sierologica (free beta hCG e PAPP-A) a 9-10 settimane ed eseguire l'ecografia a 12 settimane ovvero PAPP-A a 9 settimane e free beta hCG ed ecografia a 12 settimane. In tal modo si poteva raggiungere una detection rate del 95%. Ma tale entusiasmo si è successivamente ridotto, portando l'autore stesso a sostenere che i costi, l'accettabilità e la mancata compliance delle pazienti e delle strutture coinvolte, possano superare di gran lunga i vantaggi di uno screening in 2 o 3 tempi[17]. Anche l'interesse verso l'uso dei nuovi marcatori biochimici (inibina A nel secondo trimestre, ADAM12, ecc.) si è presto ridimensionato, non solo per i maggiori costi, ma anche perché spesso non si ottengono miglioramenti significativi dello screening[18, 19].
Invece, nella pratica clinica, molto più importanti per un'adeguata valutazione del rischio, sono i vari fattori di correzione da applicare caso per caso e relativi all'etnia, al peso corporeo materno, alla metodica di concepimento (se con fecondazione assistita, omologa o con ovodonazione), al fumo di sigaretta, al diabete materno, alle precedenti aneuploidie, alla gemellarità, ecc.

Lo SCA-TEST® v2.0, in continua evoluzione ed aggiornamento, risponde alle esigenze dell'operatore, unendo semplicità e tecnologia, e prendendo in considerazione quanto di più corretto e innovativo è presente in letteratura. Dal punto di vista scientifico il calcolo si basa sugli ormai consolidati parametri di screening[20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36. 37, 38, 39].
Dal punto di vista informatico, il software si presenta con una nuova interfaccia grafica, più intuitiva e di semplice accesso. E' stata ad esempio notevolmente facilitata la gestione delle gravidanze gemellari. La scheda del follow-up è stata ampliata e fornita di tutti gli elementi essenziali per la creazione di un database in continuo

aggiornamento che, a sua volta, andrà a migliorare la pagina dell'audit in cui l'operatore potrà verificare l'accuratezza delle misure effettuate. In questo modo viene a crearsi un dialogo continuo tra il singolo operatore e l'intera comunità di operatori, mediati dal lavoro continuo degli statistici e degli informatici. Il tutto con lo scopo di apportare innovazione con semplicità.

bibliografia

1. Wright D, Spencer K, Kagan K K, Tørring N, Petersen OB, Christou A, Kallikas J, Nicolaides KH. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Oct;36(4):404-11.
2. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J Med Screen. 2003;10(2):56-104. Erratum in: J Med Screen. 2006;13(1):51-2.
3. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T, Jackson L; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. N Engl J Med. 2003 Oct 9;349(15):1405-13.
4. 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. 2003;7(11):1-77
5. 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 Sep;20(3):219-25.
6. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Höfinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. Prenat Diagn. 2002 Mar;22(3):211-5.
7. Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, Seppälä M, Heinonen S, Laitinen P, Ruokonen A, Ryynänen M. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. Eur J Hum Genet. 2001 Jun;9(6):404-8.
8. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW Jr, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. Obstet Gynecol. 2000 Aug;96(2):207-13.
9. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn. 2003 Apr;23(4):306-10.
10. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May;33(5):512-7.
11. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22.
12. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. Am J Obstet Gynecol. 2007 Mar;196(3):271.e1-4.
13. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34: 249–252.
14. Rembouskos G, Passamonti U, De Robertis V, Tempesta A, Campobasso G, Volpe G, Gentile M, Volpe P. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. Prenat Diagn. 2012 Jul 31:1-8.
15. Ozkaya O, Sezik M, Ozbasar D, Kaya H. Abnormal ductus venosus flow and tricuspid regurgitation at 11-14 weeks' gestation have high positive predictive values for increased risk in first-trimester combined screening test: results of a pilot study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010 Jun;49(2):145-50.
16. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. Australas Radiol. 2007 Jun;51(3):218-25
17. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):7-15. doi: 10.1002/pd.2637.
18. Valinen Y, Marttala J, Sahravand M, Jarvela I, Honkasalo T, Laitinen P, Ryynanen M. Adding ADAM12 in risk calculation program does not improve the detection rate of trisomies 18 and 13 in first trimester screening. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Feb 6
19. Valinen Y, Laitinen P, Ranta J, Ignatius J, Jarvela I, Ryynänen M. Effect of a new marker, ADAM12, on Down risk figures in first trimester screening. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Jul;22(7):602-7.

20. Kublickas M, Crossley J, Aitken D. Screening for Down's syndrome in the first trimester: combined risk calculation, methodology, and validation of a web-based system. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(6):635-8.
21. H.P. Robinson. Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. Brit. Med. J., 4:28–31, 1973.
22. Salomon LJ, Chalouhi GE, Bernard JP, Ville Y; Société française pour l'amélioration des pratiques échographiques (SFAPE). Nuchal translucency thickness at 11-14 weeks of gestation: French charts and equations. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2009 Dec;38(8):635-41.
23. 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;110:27680.
24. Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn. 2004;24:169-73.
25. Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester screening for Trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. Hum Reprod. 2001;16:1501-4.
26. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman’s risk of having a pregnancy associated with Down’s syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol. 1987;94:387402.
27. 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.
28. Nicolaides KH. Patient-specific risk for chromosomal defects. In: Nicolaides KH, editor. The 11136 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation, 2004. pp. 1321.
29. Wald NJ. Biochemical screening. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, editors. Prenatal diagnosis and screening. Oxford: Churchill Livingstone, 1992. pp. 563-78.
30. Nicolaides KH. Patient-specific risk for chromosomal defects. In: Nicolaides KH, editor. The 11136 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation, 2004. pp. 13-21.
31. Aitken DA, Crossley JA, Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. Principles and practice of medical genetics. Churchill Livingstone, 2007. pp. 636-78.
32. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. Prenat Diagn. 2000 Jun;20(6):491-4.
33. Sahota DS, Leung TY, Fung TY, Chan LW, Law LW, Lau TK. Medians and correction factors for biochemical and ultrasound markers in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Apr;33(4):387-93.
34. Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. Prenat Diagn. 2010 Oct;30(10):937-40.
35. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jul;26(1):22-7.
36. 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-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Mar;23(3):218-23.
37. Vranken G, Reynolds T, Van Nueten J. Medians for second-trimester maternal serum markers: geographical differences and variation caused by median multiples-of-median equations. J Clin Pathol. 2006 Jun;59(6):639-44.
38. Wald NJ, Densem JW, Smith D, Klee GG. Four-marker serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn. 1994 Aug;14(8):707-16.
39. Reynolds T. The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance. Int J Womens Health. 2010 Aug 9;2:83-8.

Datazione della gravidanza

Datazione corretta dell'età gestazionale

Tradizionalmente il periodo dell'ultima mestruazione (UM) viene usato per calcolare l'epoca presunta del parto senza tener conto del fatto che in circa il 40% delle gravidanze l'UM non è nota o non è corretta.

In un ampio studio[1], utilizzando l'UM per datare la gravidanza, il parto a termine (tra 37 e 42 settimane) si verificava nell'87% dei casi. Utilizzando il CRL, il parto tra 37 e 42 settimane si verificava nel 92% dei casi.

Gardosi[2] ha inoltre evidenziato che il 72% di induzioni effettuate per gravidanza post-termine (294 giorni) in base alla data mestruale non erano in realtà post-termine secondo la datazione ecografica.

La datazione ecografica può quindi ridurre sostanzialmente il numero di gravidanze considerate oltre termine, e diminuire la necessità di induzioni del parto. Quindi la datazione mestruale della gravidanza tende a sovrastimare l'età gestazionale e di conseguenza sottostima il tasso di parti pretermine, sovrastimando il tasso di gravidanze post-termine.

Nell'ambito dei programmi di screening delle aneuploidie, è stato recentemente confermata da Salomon[3], l'importanza del controllo di qualità delle misure acquisite, non solo della translucenza nucale, ma anche del CRL, in quanto una corretta misurazione del CRL consente una più precisa valutazione del rischio[4].

Datazione del primo trimestre

La datazione della gravidanza eseguita ecograficamente è più corretta della data mestruale[5], quando l'ecografia viene effettuata nel primo trimestre di gravidanza, in quanto è stato valutato che gli embrioni seguono lo stesso trend di crescita nei primi mesi di gravidanza[6]. Diversi studi infatti hanno dimostrato una correlazione diretta fra CRL ed epoca gestazionale[7, 8].

Sono state pubblicate in letteratura moltissime formule per il calcolo dell'età gestazionale a partire dal CRL[9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Da una revisione della letteratura si conclude che la formula di Robinson[26] sia la migliore.

Datazione del secondo trimestre

Quando non è stata effettuata la datazione nel I trimestre, l'epoca gestazionale può essere calcolata mediante l'uso di altri segmenti anatomici, soprattutto la circonferenza cefalica o il femore nel secondo trimestre[27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. In particolare, la circonferenza cefalica è risultata essere il miglior parametro predittivo dell'età gestazionale tra le 14 e le 22 settimane[37]. L'utilizzo del DBP o della circonferenza addominale sembrano essere meno accurati della CC nella datazione nel secondo trimestre.

bibliografia

1. Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, Hoffman HJ, Brumfield CG, Foster JM. Prematurity, postdates, and growth retardation: the influence of use of ultrasonography on reported gestational age. Am J Obstet Gynecol. 1989 Feb;160(2):462-70.
2. Gardosi J, Vanner T, Francis A. Gestational age and induction of labour for prolonged pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Jul;104(7):792-7.
3. Salomon LJ, Bernard M, Amarsy R, Bernard JP, Ville Y. The impact of crown-rump length measurement error on combined Down syndrome screening: a simulation study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May;33(5):506-11.
4. Gardosi J, Mongelli M. Risk assessment adjusted for gestational age in maternal serum screening for Down's syndrome. BMJ. 1993 Jun 5;306(6891):1509-11.
5. Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A, Moll HA, Jaddoe VW, Witteman JC. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Apr;31(4):388-96.
6. Blaas HG, Eik-Nes SH, Bremnes JB. The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Nov;12(5):346-54.
7. Morin I, Morin L, Zhang X, Platt RW, Blondel B, Bréart G, Usher R, Kramer MS. Determinants and consequences of discrepancies in menstrual and ultrasonographic gestational age estimates. BJOG. 2005 Feb;112(2):145-52.
8. Wilcox M, Gardosi J, Mongelli M, Ray C, Johnson I. Birth weight from pregnancies dated by ultrasonography in a multicultural British population. BMJ. 1993 Sep 4;307(6904):588-91.
9. Papaioannou GI, Syngelaki A, Poon LC, Ross JA, Nicolaides KH. Normal ranges of embryonic length, embryonic heart rate, gestational sac diameter and yolk sac diameter at 6-10 weeks. Fetal Diagn Ther. 2010;28(4):207-19.
10. Pexsters A, Daemen A, Bottomley C, Van Schoubroeck D, De Catte L, De Moor B, D'Hooghe T, Lees C, Timmerman D, Bourne T. New crown-rump length curve based on over 3500 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jun;35(6):650-5.
11. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Oct;26(5):504-11.
12. Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994 Nov 1;4(6):457-62.
13. Grisolia G, Milano K, Pilu G, Banzi C, David C, Gabrielli S, Rizzo N, Morandi R, Bovicelli L. Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1993 Nov 1;3(6):403-11.
14. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. Radiology. 1992 Feb;182(2):501-5.
15. Goldstein I, Zimmer EA, Tamir A, Peretz BA, Paldi E. Evaluation of normal gestational sac growth: appearance of embryonic heartbeat and embryo body movements using the transvaginal technique. Obstet Gynecol. 1991 Jun;77(6):885-8.
16. Izquierdo LA, Kushnir O, Smith JF, Gilson GJ, Chatterjee MS, Qualls C, Curet LB. Evaluation of fetal sonographic measurements in the first trimester by transvaginal sonography. Gynecol Obstet Invest. 1991;32(4):206-9.
17. Silva PD, Mahairas G, Schaper AM, Schauberger CW. Early crown-rump length. A good predictor of gestational age. J Reprod Med. 1990 Jun;35(6):641-4.
18. Koornstra G, Wattel E, Exalto N. Crown-rump length measurements revisited. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1990 May-Jun;35(2-3):131-8.
19. Vollebergh JH, Jongsma HW, van Dongen PW. The accuracy of ultrasonic measurement of fetal crown-rump length. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1989 Mar;30(3):253-6.
20. Rossavik IK, Torjusen GO, Gibbons WE. Conceptual age and ultrasound measurements of gestational sac and crown-rump length in in vitro fertilization pregnancies. Fertil Steril. 1988 Jun;49(6):1012-7.
21. MacGregor SN, Tamura RK, Sabbagha RE, Minogue JP, Gibson ME, Hoffman DI. Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. Obstet Gynecol. 1987 Sep;70(3 Pt 1):344-8.

22. Selbing A, Fjällbrant B. Accuracy of conceptual age estimation from fetal crown-rump length. J Clin Ultrasound. 1984 Jul-Aug;12(6):343-6.
23. Selbing A. Gestational age and ultrasonic measurement of gestational sac, crown-rump length and biparietal diameter during first 15 weeks of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1982;61(3):233-5.
24. Nelson LH. Comparison of methods for determining crown-rump measurement by real-time ultrasound. J Clin Ultrasound. 1981 Feb;9(2):67-70.
25. Drumm JE, Clinch J, MacKenzie G. The ultrasonic measurement of fetal crown-rump length as a method of assessing gestational age. Br J Obstet Gynaecol. 1976 Jun;83(6):417-21.
26. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol. 1975 Sep;82(9):702-10.
27. Waldenström U, Axelsson O, Nilsson S. A comparison of the ability of a sonographically measured biparietal diameter and the last menstrual period to predict the spontaneous onset of labor. Obstet Gynecol. 1990 Sep;76(3 Pt 1):336-8.
28. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, Thaler HT. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? Am J Obstet Gynecol. 1998 Apr;178(4):678-87.
29. Taipale P, Hiilesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. Obstet Gynecol. 2001 Feb;97(2):189-94.
30. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, Thaler HT. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? Am J Obstet Gynecol. 1998 Apr;178(4):678-87.
31. Altman DG, Chitty LS. New charts for ultrasound dating of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997 Sep;10(3):174-91.
32. Mul T, Mongelli M, Gardosi J. A comparative analysis of second-trimester ultrasound dating formulae in pregnancies conceived with artificial reproductive techniques. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Dec;8(6):397-402.
33. Persson PH, Weldner BM. Reliability of ultrasound fetometry in estimating gestational age in the second trimester. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65(5):481-3.
34. Selbing A, Kjessler B. Conceptual dating by ultrasonic measurement of the fetal biparietal diameter in early pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1985;64(7):593-7.
35. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal biparietal diameter: rational choice of plane of section for sonographic measurement. AJR Am J Roentgenol. 1982 May;138(5):871-4.
36. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. Radiology. 1984 Aug;152(2):497-501.
37. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, Thaler HT. How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? Am J Obstet Gynecol. 1998 Apr;178(4):678-87.

Screening I trimestre

Per definizione lo screening *"si applica ad una popolazione standard, con un rischio medio di malattia... e le procedure dello screening, prevedono che gli esami medici siano eseguiti a tappeto su tutta su tutta la popolazione, anche quelli senza alcun sintomo, indicazione clinica di malattia o familiarità per malattia.... con lo scopo di individuare il paziente da sottoporre alle successive indagini diagnostiche".*

Lo screening del primo trimestre si basa sull'utilizzo di una combinazione di parametri (età materna, free beta hCG, PAPP-A e translucenza nucale), tra 11+0 e 13+6 settimane, che in diversi studi prospettici dimostrano una detection rate per le principali aneuploidie tra il 74 e il 93%, con un tasso di falsi positivi del 5% [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]*.*
Il calcolo del rischio si basa su ormai testati sistemi di scoring che tengono conto del singolo valore (likelihood ratio, LR) che ha ciascun parametro (marker). Il rischio di base (o rischio pre-test) è correlato all'età materna e all'epoca gestazionale e rappresenta il punto di partenza per calcolare il rischio post-test, ottenuto moltiplicando il valore del rischio pre-test per l'LR relativo a ciascun marker presente.

Rischio pre-test	Rischio per LR positivo	Rischio post-test
1:900	*2,5*	*0,002777:1*
(0,001111:1)	*(0,001111 x 2,5=0,002777)*	*1:360*

Tabella 1 Uso dell'LR per calcolare il rischio successivo. Il likelihood ratio viene moltiplicato per il rischio a priori o probabilità pre-test per ottenere il rischio successivo

L'LR esprime la probabilità di aneuploidia (es. trisomia 21) con test positivo in relazione alla probabilità di aneuploidia (es. sempre trisomia 21) con test negativo. Questo tipo di valutazione consente, secondo gli studi più accreditati, di avere una detection rate per trisomia 21 intorno al 90%.

Nel corso degli anni, al fine di migliorare la detection rate (DR) e ridurre quindi il tasso di procedure diagnostiche invasive, sono stati identificati nuovi marker ecografici (ad es. l'osso nasale[9], il dotto venoso[10], il rigurgito della tricuspide[11], l'angolo frontomascellare[12], l'intracranial translucency[13], ecc.) che, in realtà, a fronte di una simile sensibilità diagnostica di circa il 90% rispetto al bitest + NT, tendono a presentare una percentuale maggiore di falsi positivi, del 2-9%[14]. La ridotta specificità di ciascun marker e la non sempre agevole fattibilità tecnica di misurazione, insieme alla mancanza di studi robusti sul significato di tali marker in un programma di screening (cioè su una popolazione non selezionata), ne sconsigliano attualmente l'uso nella pratica clinica, anche se, da un punto di vista puramente teorico, l'utilizzo di tali marker può essere utile in popolazioni selezionate, con rischio di aneuploidia alto o intermedio.
Un altro aspetto su cui porre attenzione riguarda l'utilizzo di LR negativi (cioè compresi tra 0 e 1): ad esempio, il parametro da indagare ecograficamente è l'"assenza dell'osso nasale". Se tale condizione si verifica, viene applicato un LR+ che peggiora il rischio pre-test, facilitando l'identificazione della paziente a maggior rischio di aneuploidia. Non è accettabile il contrario: la mancata "assenza di osso nasale", applicando un LR-, migliora il rischio pre-test, magari ad una paziente che ha già un rischio basso (es. 19 anni).
In generale il problema degli LR deriva dal tipo di popolazione da cui sono stati estrapolati, spesso con caratteristiche di base molto eterogenee (basso vs alto rischio) e quindi con diversa prevalenza del fattore di rischio nei soggetti malati e nei sani.

Pertanto, attualmente, finché non vengono condotti studi su popolazione non selezionata, si raccomanda di non utilizzare gli LR- nella pratica clinica[15].
Per quanto riguarda i marcatori biochimici di aneuploidia, sempre con lo scopo di migliorarne la detection rate, negli ultimi anni si è proposto di anticipare la valutazione sierologica (free beta hCG e PAPP-A) a 9-10 settimane ed eseguire l'ecografia a 12 settimane ovvero PAPP-A a 9 settimane e free beta hCG ed ecografia a 12 settimane. In tal modo si poteva raggiungere una detection rate del 95%. Ma tale entusiasmo si è successivamente ridotto, portando l'autore stesso a sostenere che i costi, l'accettabilità e la mancata compliance delle pazienti e delle strutture coinvolte, possano superare di gran lunga i vantaggi di uno screening in 2 o 3 tempi[16] . Anche l'interesse verso l'uso dei nuovi marcatori biochimici (inibina A nel secondo trimestre, ADAM12, ecc.) si è presto ridimensionato, non solo per i maggiori costi, ma anche perché spesso non si ottengono miglioramenti significativi dello screening[17, 18].
Infine, molto importanti per un'adeguata valutazione del rischio, sono i vari fattori di correzione da applicare caso per caso e relativi all'etnia, al peso corporeo materno, alla metodica di concepimento (se con fecondazione assistita, omologa o con ovodonazione), al fumo di sigaretta, al diabete materno, alle precedenti aneuploidie, alla gemellarità, ecc.

bibliografia

1. Wright D, Spencer K, Kagan K K, Tørring N, Petersen OB, Christou A, Kallikas J, Nicolaides KH. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Oct;36(4):404-11.
2. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J Med Screen. 2003;10(2):56-104. Erratum in: J Med Screen. 2006;13(1):51-2.
3. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T, Jackson L; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. N Engl J Med. 2003 Oct 9;349(15):1405-13.
4. 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. 2003;7(11):1-77
5. 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 Sep;20(3):219-25.
6. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Höfinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. Prenat Diagn. 2002 Mar;22(3):211-5.
7. Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, Seppälä M, Heinonen S, Laitinen P, Ruokonen A, Ryynänen M. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. Eur J Hum Genet. 2001 Jun;9(6):404-8.
8. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW Jr, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. Obstet Gynecol. 2000 Aug;96(2):207-13.
9. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn. 2003 Apr;23(4):306-10.
10. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May;33(5):512-7.
11. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22.
12. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. Am J Obstet Gynecol. 2007 Mar;196(3):271.e1-4.
13. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34: 249–252.
14. Ozkaya O, Sezik M, Ozbasar D, Kaya H. Abnormal ductus venosus flow and tricuspid regurgitation at 11-14 weeks' gestation have high positive predictive values for increased risk in first-trimester combined screening test: results of a pilot study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010 Jun;49(2):145-50.
15. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. Australas Radiol. 2007 Jun;51(3):218-25
16. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):7-15. doi: 10.1002/pd.2637.
17. Valinen Y, Marttala J, Sahravand M, Jarvela I, Honkasalo T, Laitinen P, Ryynanen M. Adding ADAM12 in risk calculation program does not improve the detection rate of trisomies 18 and 13 in first trimester screening. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Feb 6
18. Valinen Y, Laitinen P, Ranta J, Ignatius J, Jarvela I, Ryynänen M. Effect of a new marker, ADAM12, on Down risk figures in first trimester screening. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Jul;22(7):602-7.

CRL

Il **Crown-rump length (CRL)** rappresenta la lunghezza dell'embrione/feto dal vertice al sacro e viene utilizzato per datare correttamente la gravidanza dalla 5° alla 13° settimana di gestazione. (Grafico 1)

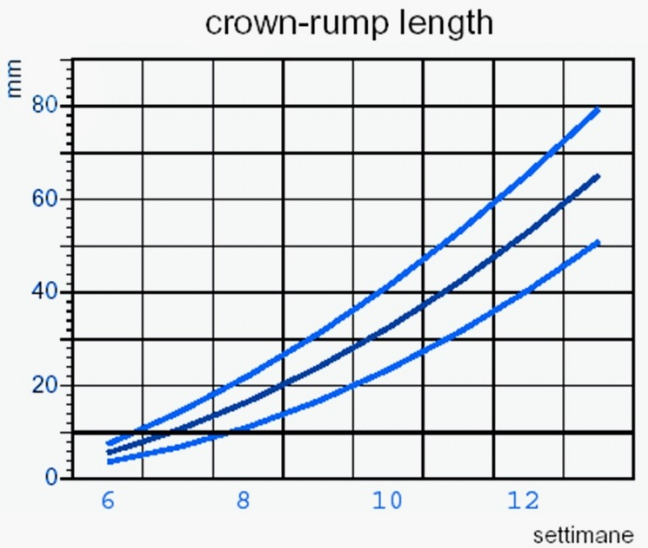


Grafico 1 Crown-rump length in relazione con l'età gestazionale

Tecnica di misurazione

Il CRL va misurato con l'embrione/feto in scansione sagittale, in posizione neutra (né iperesteso né iperflesso), escludendo il sacco vitellino (Figure 1-3). La misura viene ottenuta sul piano della massima lunghezza del complesso di echi fetali, con i caliper posizionati all'esterno dell' estremo cefalico da un lato e alla fine del tronco fetale dall'altro, con una linea dritta tra i due poli.

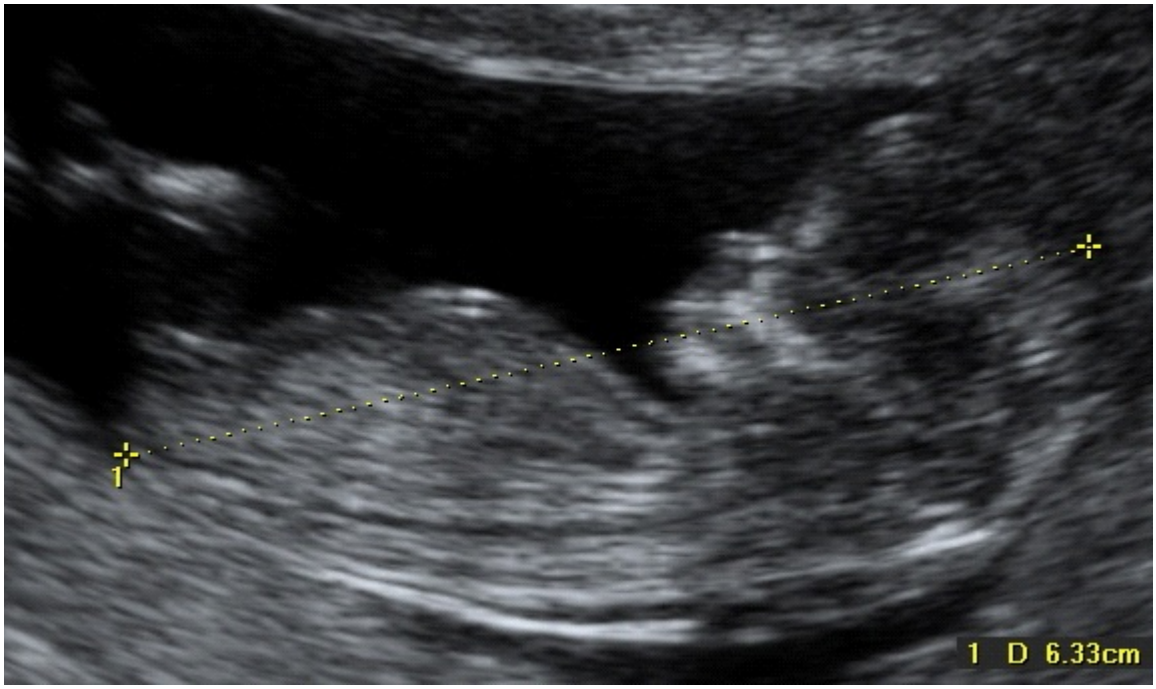


Figura 1 Posizione neutra dell'embrione/feto

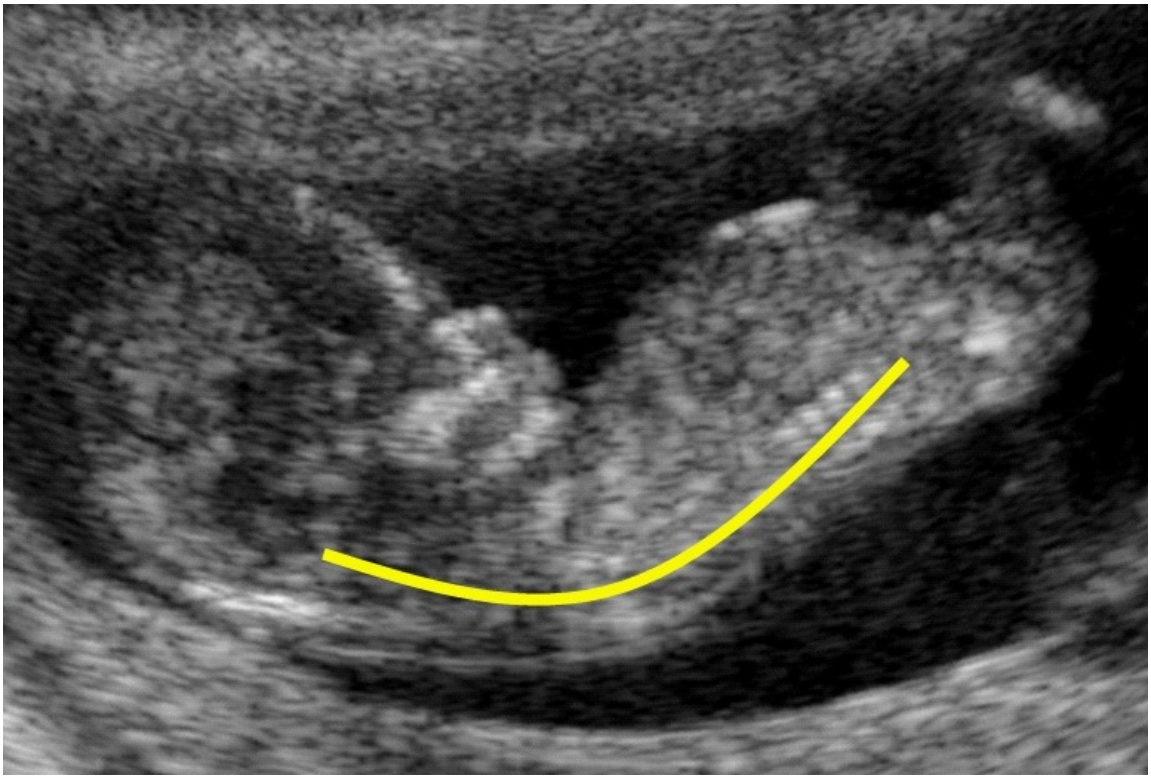


Figura 2 Posizione iper-flessa dell'embrione/feto

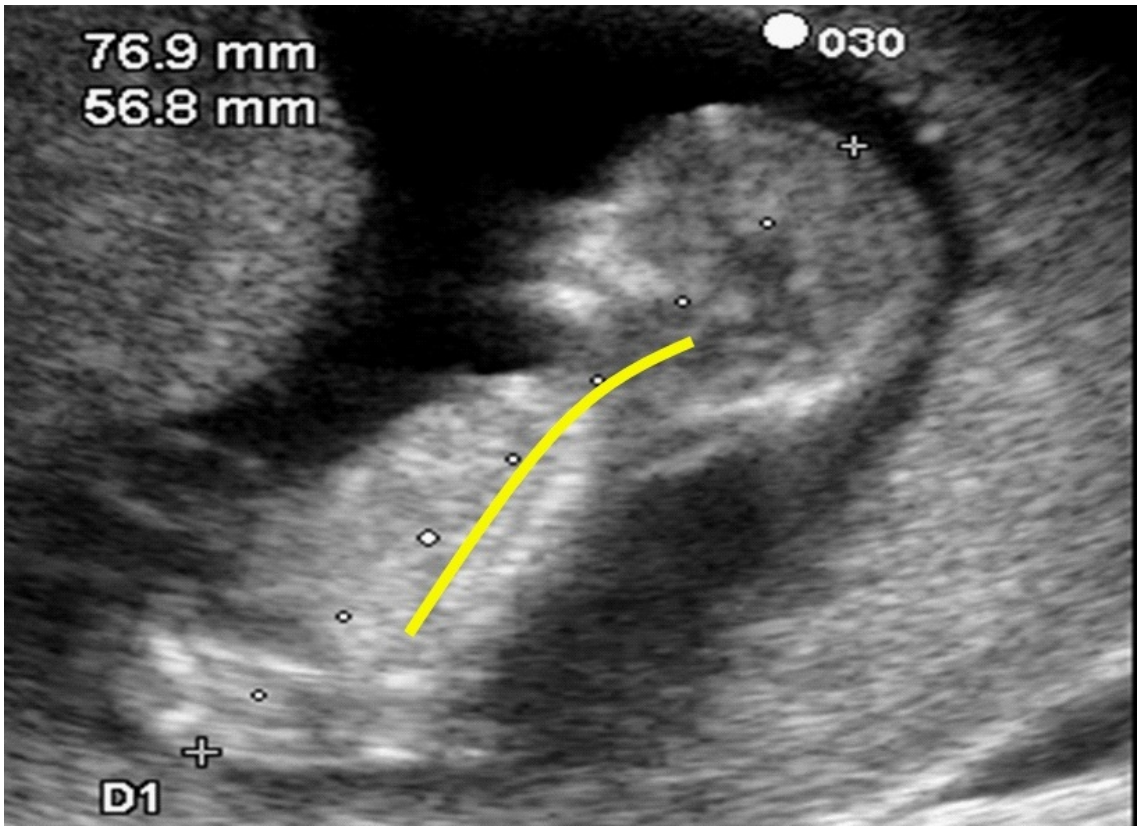


Figura 3 Posizione iper-estesa dell'embrione/feto

Translucenza nucale

La Translucenza Nucale (NT) rappresenta un accumulo di fluido localizzato lungo il dorso fetale tra la cute e i tessuti molli paravertebrali. Solitamente il suo spessore è massimo in sede retronucale. Ecograficamente si manifesta come un'area anecogena (translucente) delimitata da due interfacce (linee) iperecogene (Figura 1).
Affinché la misurazione risulti attendibile e ripetibile, è necessario che siano rispettati i seguenti elementi:

· Operatore esperto che sia stato formato attraverso un apposito training e che si sottoponga ad una periodica validazione dei risultati ottenuti.

· Apparecchiatura ecografica di alta qualità (sonde elettroniche, meglio se a matrice) che permetta un fattore di "magnificenza" (zoom) di almeno 6x senza perdita di nitidezza.

· L'epoca gestazionale deve essere compresa tra le 11^{a} e 14 ^{a} settimana, con un CRL compreso tra 41 e 85 mm. Una NT aumentata in quest'epoca è in genere espressione fenotipica delle trisomie, delle triploidie e della Sindrome di Turner (Figura 2).

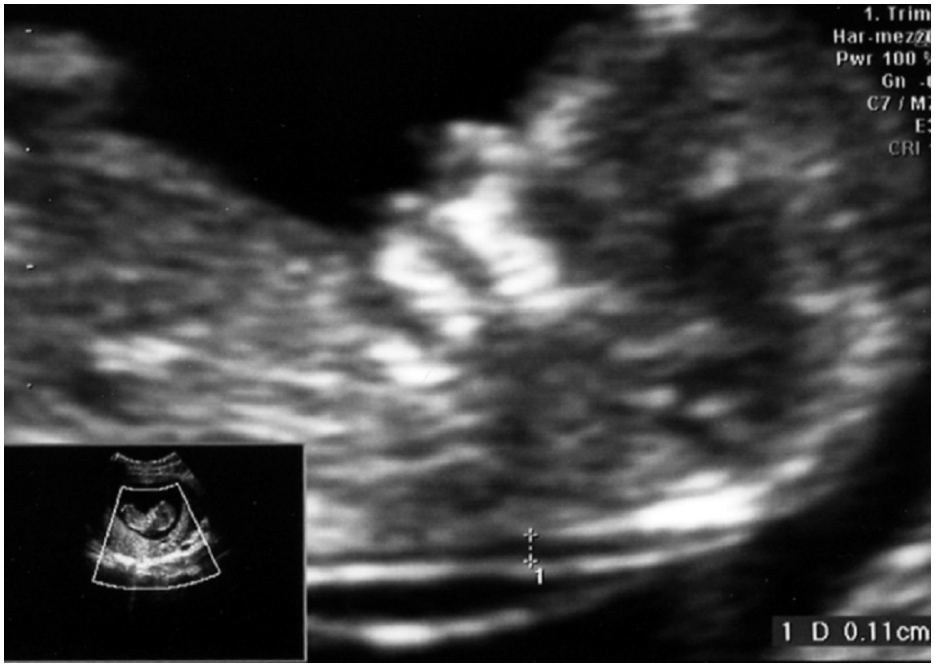


Figura 1 Misurazione della NT

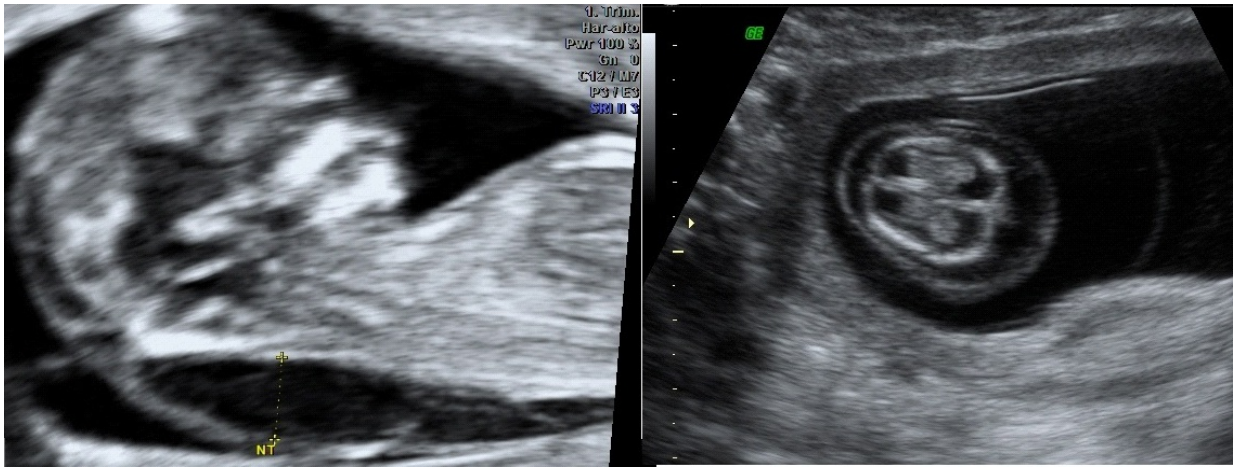


Figura 2 NT aumentata in due feti affetti da Sindrome di Turner

L'associazione tra NT ed età materna rappresenta un valido metodo di screening per la trisomia 21: con un tasso di tecniche invasive del 5% si possono individuare l'80 % delle trisomie.
Le cause che possono determinare un incremento della NT sono molteplici:

- ritardato o anomalo sviluppo del sistema linfatico;
- anomalie cardiovascolari fetali;
- anomalie neuromuscolari con riduzione dei movimenti fetali e quindi ridotto drenaggio linfatico;
- alterazioni metaboliche con ipoprotidemia;
- anemia da cause congenite o acquisite (infezione);
- malattie genetiche;
- displasie scheletriche.

Un incremento della plica non è sempre correlato a patologie ma può rappresentare un evento momentaneo (Figura 3).

Figura 3 Valutazione 3D di NT aumentata

Inizialmente si considerava aumentata una NT $\geqslant$ 2,5mm. Attualmente, poiché si è dimostrato che la NT si correla al CRL[1, 2], si preferisce considerare il 95° o 99° centile per quel dato CRL, considerando cioè la distribuzione dei valori delle NT misurate in un'ampia popolazione di feti sani, tra 11+0 e 13+6 settimane gestazionali. A riguardo

esistono in letteratura diverse pubblicazioni che presentano curve di NT in popolazioni differenti[3, 4, 5, 6, 7]. Esistono due approcci[8] per quantificare la deviazione della NT misurata dalla NT mediana per quel dato CRL e quella specifica popolazione: il primo è di sottrarre il valore di NT atteso al valore osservato, producendo così una deviazione in mm nota come delta-NT; il secondo è di dividere il valore di NT osservato per il valore atteso, producendo quello che viene definito multiplo della mediana (MoM) che risulta indipendente dall'unità di misura. Recentemente è stato descritto un cosiddetto mixture model [9], in cui nella maggior parte dei feti sani si dimostrava un aumento della NT legato al CRL e solo in una piccola percentuale la NT era più alta e indipendente dal CRL. Al contrario, nei feti affetti da aneuploidia, la maggior parte presentava una distribuzione di NT indipendente dal CRL, con valori di media e deviazione standard sensibilmente più alti rispetto a quelli dei feti sani. In realtà il mixture model non sembra offrire vantaggi in termini di screening rispetto al tradizionale metodo dei MoM, per cui quest'ultimo rimane, al momento attuale, il metodo di scelta [10].
In definitiva, il valore di NT riscontrato rappresenta l'LR o fattore di correzione per cui viene a essere moltiplicato il rischio di base della donna. Viene, dunque, ad essere calcolato un nuovo rischio per la donna, che aumenta con l'aumentare della deviazione della NT dalla normale mediana per quel determinato CRL.
Quando il rischio ottenuto è $\geqslant$1:300 si consiglia di procedere con l'accertamento citogenetico mediante metodica invasiva (villocentesi o amniocentesi).
E' noto che il 3% circa dei neonati è affetto da una patologia di origine genetica (cosiddetto rischio di specie), che in teoria può riguardare tutti i tipi di malattia. Il rischio riproduttivo aumenta significativamente in base all'età della coppia al momento del concepimento o ad altri fattori, come ad esempio la presenza di un soft marker positivo (ad es. la NT aumentata). Le indagini genetiche specifiche in tali casi devono quindi comprendere, in primo luogo, le analisi cromosomiche. L'accumulo sottocutaneo di liquido nella regione posteriore del collo del feto è associato soprattutto ad anomalie cromosomiche, ma in caso di assenza di grossolane anomalie cromosomiche permane il rischio di avere alterazioni cromosomiche strutturali e submicroscopiche o un ampio spettro di difetti cardiaci, come ad es. la S. di Noonan, le displasie scheletriche ed altre sindromi genetiche.

Di recente la SIGU[11] (Società Italiana di Genetica Umana) ha redatto un protocollo guida per l'applicazione di approfondimenti genetici mediante aCGH (array-based Comparative Genomic Hybridization) per le seguenti gravidanze in cui si rileva un cariotipo fetale normale:
1) presenza di NT aumentata e screening del siero materno positivo;
2) 1 o più soft markers (ad esempio cisti dei plessi corioidei, iperecogenicità intestinale, pielectasia renale, arteria ombelicale unica, foci iperecogeni cardiaci;
3) IUGR e / o alterazione del volume del liquido amniotico senza anomalie strutturali cardiache, ernia diaframmatica, anomalie del sistema nervoso centrale.
L' approfondimento mediante l' aCGH si consiglia sulla base del fatto che esistono variazioni genetiche che riguardano sbilanciamenti cromosomici, ovvero la duplicazione o la delezione di sequenze di DNA che ricorrono con maggiore frequenza e che si riscontrano con il cariotipo tradizionale. L' aCGH è una tecnologia basata sull'uso di campioni di DNA test e controllo marcati con fluorocromi diversi che vengono ibridati contemporaneamente a DNA targets localizzati su un supporto di vetro. L' aCGH viene utilizzata per analizzare lo sbilanciamento del numero di copie di sequenze genomiche ad una risoluzione di molto superiore a quella possibile con le tradizionali tecniche di citogenetica su metafasi cellulari.

Tecnica di misurazione

· La scansione deve essere sagittale mediana del feto (per essere certi di aver ottenuto la scansione corretta bisogna visualizzare il profilo fetale) con ingrandimento adeguato in modo tale che il feto occupi i ¾ dell'immagine a schermo visualizzandone il profilo e la parte superiore del torace.
· Elemento essenziale risulta il differenziare la cute fetale dalla membrana amniotica su cui spesso il feto è adagiato per cui prerogativa fondamentale è *non avere fretta ma tanta pazienza.* Bisogna attendere che il feto effettui uno spostamento in modo che possa allontanarsi anche di poco dalla membrana stessa.
· Il feto deve essere in una posizione "neutra", cioè non troppo esteso e non particolarmente flesso; la stessa scansione che si utilizza per la misurazione del CRL. In una posizione di iper-estensione si potrebbe sovrastimare la rilevazione della TN; al contrario, una iper-flessione della testa fetale potrebbe indurre a sottostimare la TN stessa.
· Ottenuta la scansione e l'ingrandimento corretto, è necessario fare particolare attenzione a **come posizionare i caliper**. I caliper vanno posizionati sul punto di massimo spessore di NT e sul margine interno-interno delle due linee iperecogene (Figure 4-6).
· Nel corso dell'esame vanno eseguite più misurazioni e viene utilizzato nel calcolo del rischio quella di entità maggiore ma che abbia "obbedito" a tutti i requisiti suddetti.
· Nel 95% dei casi la misurazione della NT può essere ottenuta per via trans-addominale, nel restante 5% dei casi viene utilizzato l'approfondimento transvaginale quando la NT risulta borderline o quando c'è una scarsa ecogenicità legata alla scarsa impedenza acustica dei tessuti della gestante.

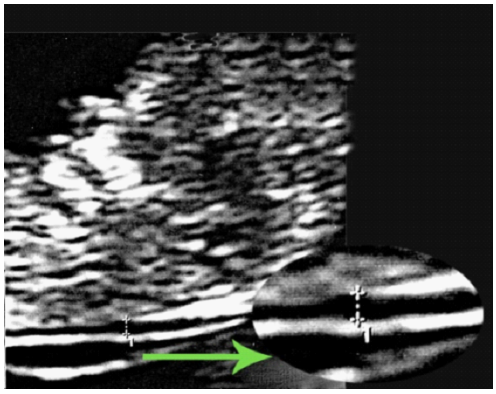


Figura 4 Posizionamento dei caliper

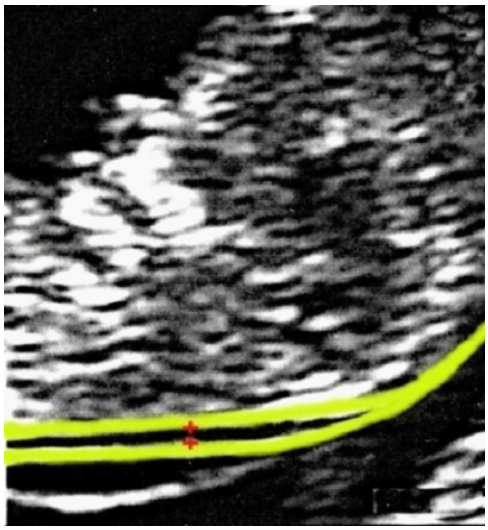


Figura 5 Posizionamento dei caliper

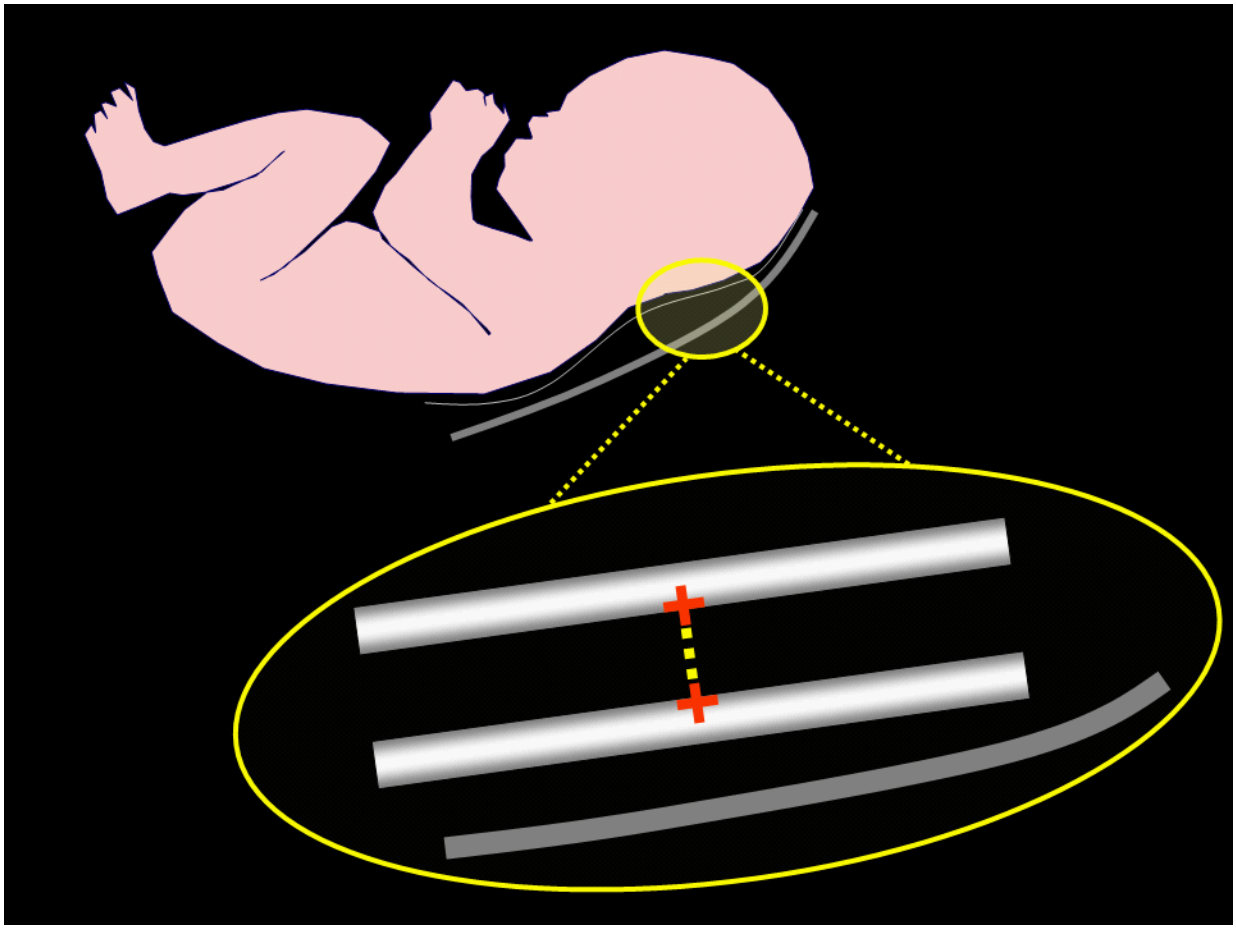


Figura 6 Posizionamento dei caliper

bibliografia

1. Snijders RJ, 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. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet. 1998 Aug 1;352(9125):343-6.
2. Jou HJ, Wu SC, Li TC, Hsu HC, Tzeng CY, Hsieh FJ.Relationship between fetal nuchal translucency and crown-rump length in an Asian population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Feb;17(2):111-4.
3. Salomon LJ, Chalouhi GE, Bernard JP, Ville Y; Société française pour l'amélioration des pratiques échographiques (SFAPE). [Nuchal translucency thickness at 11-14 weeks of gestation: French charts and equations. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2009 Dec;38(8):635-41.
4. Kor-Anantakul O, Suntharasaj T, Suwanrath C, Chanprapaph P, Sirichotiyakul S, Ratanasiri T, Vuthiwong C, Geater A. Distribution of normal nuchal translucency thickness: a multicenter study in Thailand. Gynecol Obstet Invest. 2011;71(2):124-8.
5. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, Mazneŭkova V. First trimester nuchal translucency thickness in normal fetuses in the Bulgarian population. Akush Ginekol (Sofiia). 2005;44(5):3-8.
6. Chung JH, Yang JH, Song MJ, Cho JY, Lee YH, Park SY, Moon MJ, Lim HJ, Choi JS, Kim JO, Shin JS, Ahn HK, Han JY, Kim MY, Choi KH, Ryu HM. The distribution of fetal nuchal translucency thickness in normal Korean fetuses. J Korean Med Sci. 2004 Feb;19(1):32-6.
7. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):649-51.
8. Spencer K, Bindra R, Nix AB, 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. 2003 Aug;22(2):142-8.
9. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Apr;31(4):376-83.
10. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Evaluation of a proposed mixture model to specify the distributions of nuchal translucency measurements in antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screen. 2010;17(1):13-8.
11. Novelli A, Grati FR, Ballarati L, Bernardini L, Bizzoco D, Camurri L, Casalone R, Cardarelli L, Cavalli P, Ciccone R, Clementi M, Dalprà L, Gentile M, Gelli G, Grammatico P, Malacarne M, Nardone AM, Pecile V, Simoni G, Zuffardi O, Giardino D. Microarray application in prenatal diagnosis: a position statement from the cytogenetics working group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU), November 2011. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Apr;39(4):384-8.

Osso nasale

La mancata visualizzazione dell'osso nasale (NB) come marker di aneuploidia (espressione di un ritardo di maturazione ossea più comune nei feti affetti da trisomia 21, Figura 1) risale agli inzi del 2000 quando vennero pubblicati i primi dati in letteratura che dimostravano, su popolazioni ad alto rischio, che tra 11 e 13 settimane si rilevava l'assenza del NB nell'1-2% dei feti euploidi, nel 60% dei feti affetti da trisomia 21 e nel circa 50% dei feti con trisomia 13 e 18. Studi successivi hanno dimostrato diverse percentuali di assenza di NB, nelle casistiche analizzate [1, 2, 3, 4, 5, 6.]. Ciò era in relazione non soltanto alle popolazioni studiate, prevalentemente ad alto rischio di aneuploidia (età materna > 35 anni, familiarità, ecc.), ma anche all'etnia (nella etnia afro-caraibica è maggiore l'incidenza di assenza di NB; nella popolazione cinese invece la percentuale è sovrapponibile a quella della razza caucasica). E' stata valutata anche la lunghezza dell'osso nasale in diverse popolazioni[7, 8, 9.], ma è ormai ben dimostrato che tale valutazione non modifica significativamente il risultato dello screening rispetto alla presenza/assenza dell'osso nasale [10, 11]. Ad oggi non è raccomandato, come screening nella popolazione generale, l'utilizzo dell'osso nasale.

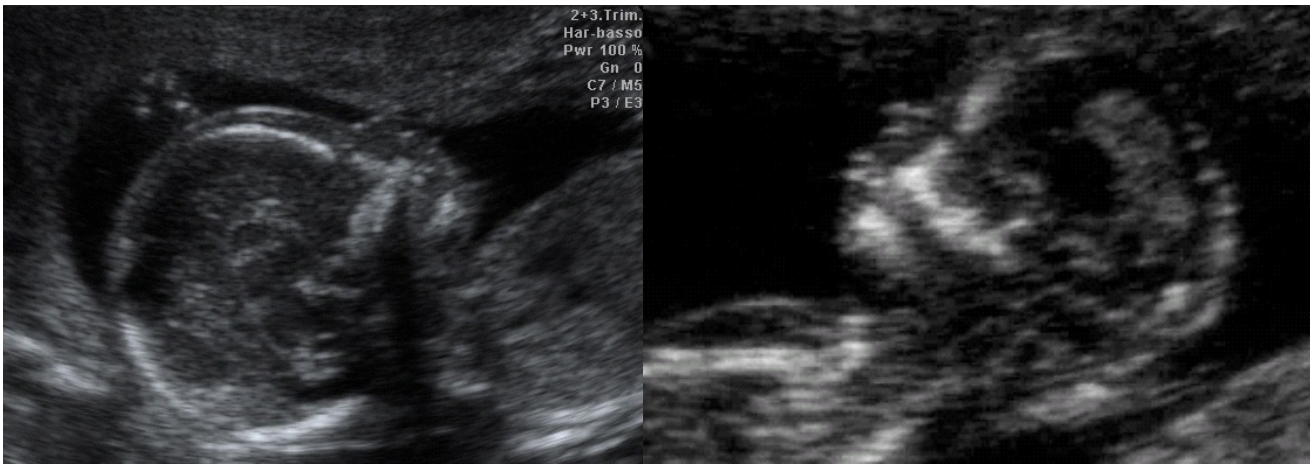


Figura 1 Assenza di osso nasale in due feti affetti da Sindrome di Down

Tecnica di misurazione

· Si esegue tra la 11^{a} e la 14 ^{a} settimana, per un CRL compreso tra 45 e 84 mm.
· L'ingrandimento dell'immagine deve essere tale da permettere di visualizzare la testa e la parte superiore del torace fetale.
· La scansione deve essere sagittale mediana tale da visualizzare il profilo fetale.
· Devono essere evidenziati sia la cute che l'osso nasale rappresentati da due linee ecogene distinte e parallele tra loro, più iperecogena la linea rappresentante l'osso nasale; deve essere visualizzata anche la punta del naso come terza linea disposta ad un livello più apicale (Figura 2).
· Il trasduttore deve essere tenuto parallelo alla direzione del naso fetale.
· Considerare l'etnia in quanto nella popolazione afrocaraibica nel 10% dei soggetti con cariotipo normale è assente il NB; tale percentuale scende al 1% nella popolazione caucasica.

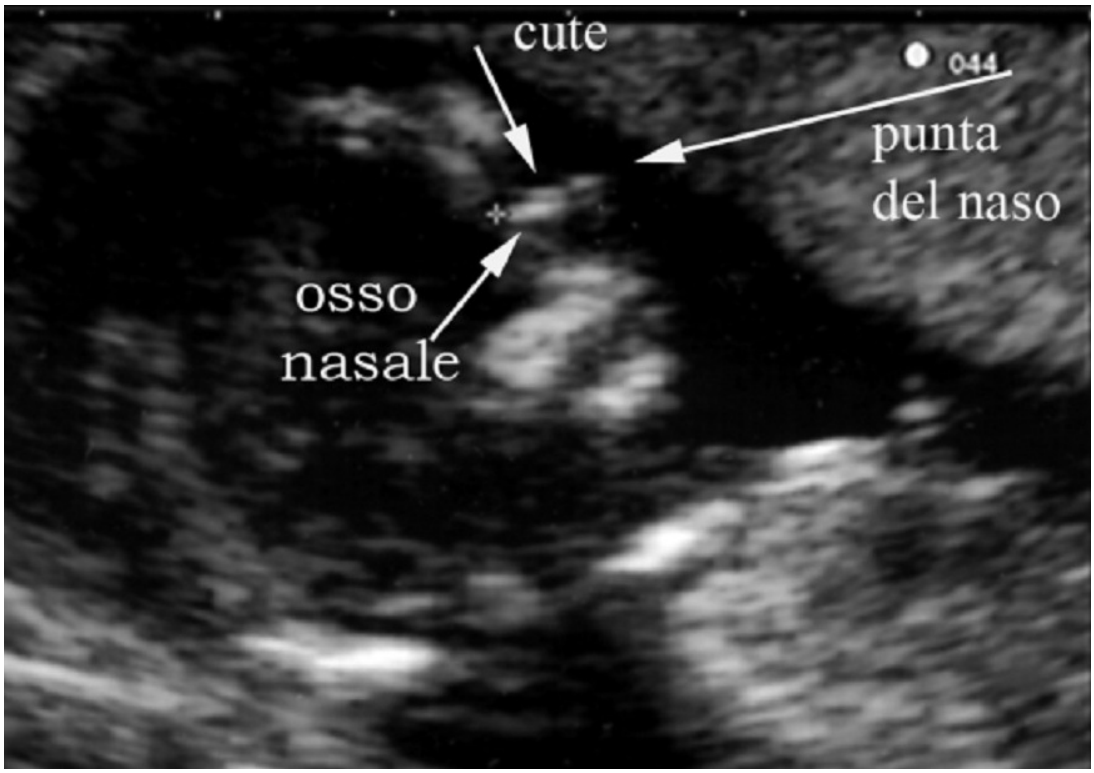


Figura 2 Misurazione dell'osso nasale

bibliografia

1. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 109–114.
2. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11–14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 138–141.
3. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, Krantz DA. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1107–1111.
4. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. Croat Med J 2005; 46: 786–791.
5. Kozlowski P, Knippel AJ, Froehlich S, Stressig R. Additional performance of nasal bone in first trimester screening. Ultraschall Med 2006; 27: 336–339.
6. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. Obstet Gynecol 2007; 109: 1040–1045.
7. Ozer A, Ozaksit G, Kanat-Pektas M, Ozer S. First trimester examination of fetal nasal bone in the Turkish population. J Obstet Gynaecol Res. 2010 Aug;36(4):739-44.
8. Casasbuenas A, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester nasal bone length in a normal Latin American population. Prenat Diagn. 2009 Feb;29(2):108-12.
9. Moon MH, Cho JY, Lee YM, Lee YH, Yang JH, Kim MY, Park SH. Nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy in the Korean population. Prenat Diagn. 2006 Jun;26(6):524-7.
10. Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chan OK, Lau TK. First-trimester fetal nasal bone length in an ethnic Chinese population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34(1):33-7.
11. Mazzoni GT Jr, Cabral AC, de Lima Faria MM, Castro MJ, de Carvalho Pires M, Johnson DS, Pettersen HN. Ultrasound evaluation of the fetal nasal bone: what is the most appropriate first-trimester cut-off point for aneuploidy screening? Arch Gynecol Obstet. 2011 Dec 20.

Rigurgito della tricuspide

Il rigurgito della valvola tricuspide (RVTF) è un reperto molto frequente durante l'esame ecocardiografico condotto sui neonati, bambini ed adulti; in alcuni lavori è descritta un'incidenza dell'80% [1]. Esso è definito come un flusso retrogrado dal ventricolo all'atrio di destra durante la sistole ventricolare, presente per almeno la metà della sistole ventricolare, con una velocità superiore a 60 cm/sec [2]. Tale reperto sembra essere molto meno frequente durante il periodo fetale con un'incidenza che si aggira attorno al 7% [3].
Il RVTF può essere associato a difetti cardiaci congeniti (Ebstein), displasia della valvola tricuspide, atresia polmonare, aritmie, idrope, cardiomegalia e trasfusione feto-fetale.
Il RVTF sembra avere un andamento bimodale durante la vita fetale con un'aumentata incidenza durante il primo trimestre per poi decrescere e tornare ad aumentare presso il termine di gravidanza e durante tutta la vita neonatale senza che esso sia associato necessariamente a qualche problema. Tuttavia, il suo riscontro durante il primo trimestre, sebbene presente nell'1% dei feti euploidi, è stato associato ad una più alta incidenza di cromosomopatie[4] ed in particolare nel 56% dei feti affetti da trisomia 21 e in un terzo di feti affetti da trisomia 18, 13 o Turner [5].
Inoltre il RVTF sembra essere strettamente correlato all'aumento dello spessore della translucenza nucale ed alla presenza di difetti cardiaci[6].

La tecnica da utilizzare per la valutazione ecografica del RVTF sembra ancora oggi non trovare tutti d'accordo. Alcuni autori utilizzano il Doppler pulsato, altri il Color Doppler. Recentemente alcuni autori hanno utilizzato la tecnica STIC [7, 8] (Doppler spatiotemporal image correlation).
Nel primo trimestre le esperienze condotte per la definizione del Likelihood Ratio del RVTF sono state effettuate con Doppler pulsato.

Il rigurgito deve essere presente per almeno la metà della sistole ventricolare con una velocità superiore a 60 cm/sec. (Figure 1, 2, 3)

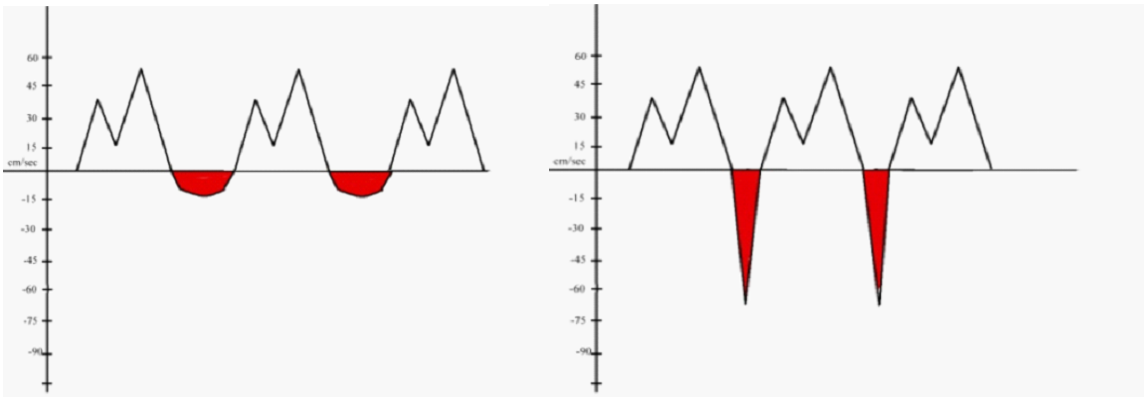


Figura 1 Quadro normale

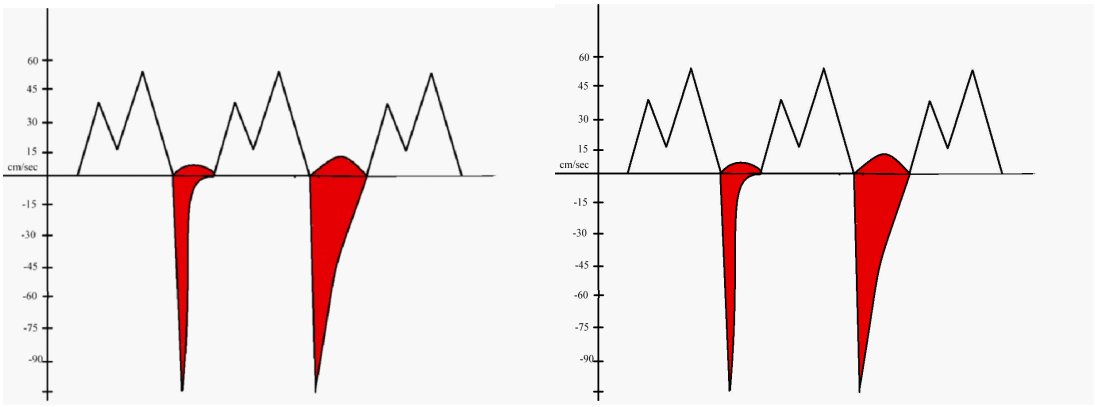


Figura 2 Rigurgito della tricuspide

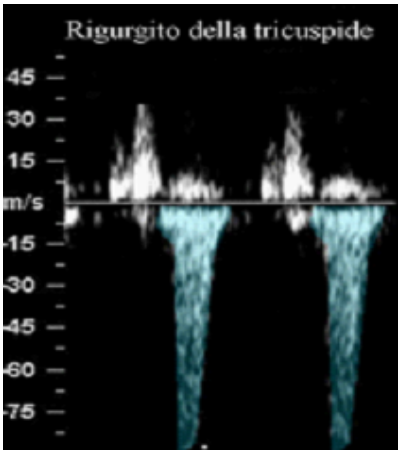


Figura 3 Rigurgito della tricuspide

Tecnica di misurazione

1. L'esame viene condotto per via transaddominale con sonda convex frequenza 5 MHz.
2. Scansione delle quattro camere cardiache, con un angolo di insonazione rispetto al flusso inferiore ai 30°.
3. Posizionamento del caliper del Wave Doppler sulla valvola tricuspide (Figura 4).
4. Misurazione.

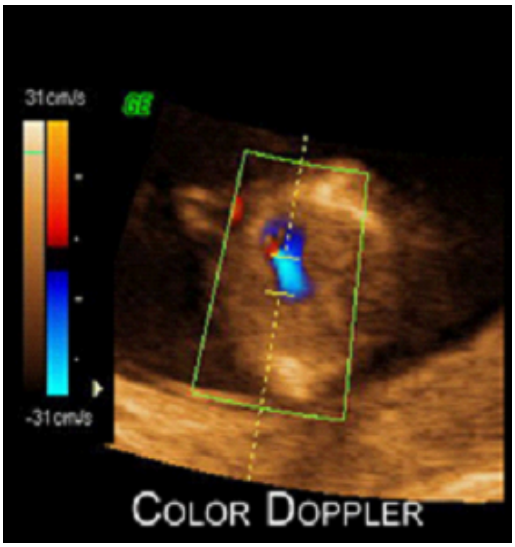


Figura 4 Corretto posizionamento del caliper sulla tricuspide

bibliografia

1. Messing B, Porat S, Imbar T, Valsky DV, Anteby EY, Yagel S. Mild tricuspid regurgitation: a benign fetal finding at various stages of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Nov;26(6):606-9; discussion 610.
2. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Jun;27(6):609-12.
3. Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study. Am Heart J. 1992 Jan;123(1):177-80.
4. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. Heart. 2003 Sep;89(9):1071-3.
5. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22.
6. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jul;26(1):22-7.
7. Messing B, Porat S, Imbar T, Valsky DV, Anteby EY, Yagel S. Mild tricuspid regurgitation: a benign fetal finding at various stages of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Nov;26(6):606-9; discussion 610.
8. DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Oct;22(4):380-7.

Primo calcolo del rischio

Lo SCA-TEST® prevede il calcolo automatizzato del rischio delle aneuploidie utilizzando i parametri che sono stati rilevati dallo specialista. Tutti i parametri non rilevati non compariranno nella risposta.
Già con la sola misurazione del CRL e della translucenza nucale è possibile ottenere un primo calcolo del rischio che sarà ulteriormente modificato attraverso l'integrazione dei risultati della biochimica. Nel caso di un riscontro di uno spessore nucale particolarmente aumentato, il calcolo del rischio potrebbe essere sufficiente ad indirizzare la gestante verso la diagnosi prenatale invasiva. Anche nel caso di una gravidanza gemellare o con un feto morto (CRL > 30 mm) la biochimica potrebbe generare un numero maggiore di falsi positivi. Il colloquio con lo specialista indicherà l'opportunità di fermare lo screening o di procedere ad un'ulteriore valutazione mediante i test biochimici.

Rilevazioni biochimiche

I marker biochimici che vengono comunemente analizzati per il calcolo del rischio nello screening delle aneuploidie fetali nel primo trimestre, sono la porzione libera della b-hCG (free b-hCG) e la proteina plasmatica-A associata alla gravidanza (PAPP-A). Il laboratorio di analisi possiede un kit, per il dosaggio di queste sostanze, che si basa su un sistema automatico in immunofluorescenza. Attualmente in commercio esistono diversi kit prodotti da differenti ditte produttrici, tra le quali "Genemed" della BIOCOMPARE, "Demeditec Diagnostic Gmbh", "PAPP-A IRMA KIT" della IMMUNOTECH, ecc. Il kit più diffuso in Italia, scelto da molti laboratori per la elevata sensibilità e per la semplicità di utilizzo, è il BRAHAMS free b-hCG e PAPP-A KRIPTOR CAL.
In base agli studi, in letteratura, sono stati elaborati dei range di normalità dei due markers, in relazione alla diversa epoca gestazionale.

Per la free β-hCG:

Week gestation	5° percentile (ng/ml)	Median (ng/ml)	95° percentile (ng/ml)
11	16,68	**44,83**	120,47
12	14,63	**39,33**	105,69
13	11,28	**30,32**	81,49
14	8,29	**22,29**	59,89

Per la PAPP-A:

Week gestation	5^{th} percentile (mIU/mL)	Median (mIU/mL)	95^{th} percentile (mIU/mL)
11	0,632	**1,587**	3,986
12	1,040	**2,612**	6,560
13	1,543	**3,874**	9,730
14	2,062	**5,178**	13,005

Inserimento dei dati

I dati biochimici devono essere inseriti negli appositi spazi predisposti. Qualora la paziente esegua il test biochimico in data diversa da quella in cui ha effettuato il test biofisico (e comunque sempre tra 11+0 e 13+6 settimane), è importante inserire anche la data del prelievo ematico. In questo caso, infatti, verrà calcolata la curva biochimica della mediana, in base all'epoca gestazionale effettiva nel momento del prelievo (corretta con la nuova data).
Un aspetto importante da ricordare è che per l'esecuzione dello SCA-Test® devono essere utilizzati solo i valori di free b-hCG e PAPP-A, così come vengono forniti dal laboratorio, con le specifiche unità di misura indicate.
Nel caso in cui il laboratorio fornisca, oltre ai valori, anche un proprio indice di rischio biochimico, questo non può essere usato con lo SCA-Test. Resta comunque valido, al fine

di un corretto counseling, tenere in considerazione anche il rischio biochimico, calcolato dal laboratorio.

E’ possibile che l’esecuzione del test biofisico, con la misurazione della translucenza nucale, abbia fornito un indice di rischio rassicurante, mentre il successivo test biochimico sia alterato, con conseguente aumento del rischio finale.
Il riscontro di un test normale e uno alterato non implica la presenza di un errore nell’esecuzione del test risultato normale. Si tratta di due test differenti, che presentano una diversa sensibilità e che analizzano variabili differenti.
Ecco perché il calcolo combinato dei due test, permette di ottenere un miglioramento della sensibilità.

Secondo calcolo del rischio

Terminato l'inserimento dei dati, si può procedere al secondo calcolo, combinando il rischio biofisico con una elaborazione intrinseca al programma, dei dati biochimici.
Il risultato finale, pertanto, può non collimare con un'analisi del rischio basata solo sulla biochimica. Infatti il sistema utilizza un normogramma proprio e analisi proprie delle deviazioni dalla mediana.
Il risultato finale può essere notevolmente differente dalla prima analisi statistica del rischio (rilevazioni biofisiche), così come dalla eventuale analisi biochimica fornita dal laboratorio.
Il software è tarato in modo tale che il rischio finale possa migliorare massimo 10 volte il rischio iniziale.
E' pertanto evidente che, in ultima analisi, maggior peso debba essere dato al risultato peggiorativo e sicuramente al mancato miglioramento del test.

Aspetti critici del I trimestre

Etnia

· Occorre sempre specificare l'etnia della paziente cosicché il software possa apportare le opportune correzioni in tutti i calcoli effettuati.

Gemellarità

· In caso di gravidanza gemellare il programma prevede il calcolo separato di ciascun feto.
· La parte biochimica tiene in opportuno conto tale eventualità.
· Il programma prevede che, in ogni feto, possano essere valutati anche marker differenti.
· Il programma non prevede la corionicità. Pertanto non varia il rischio sulla base della corionicità stessa.
· Il programma di valutazione ecografico è valido anche se uno dei feti non è vitale. Il rischio biochimico potrebbe inficiare il risultato (in particolare se l'interruzione è avanzata con un CRL > 30 mm) nel senso di un aumento di falsi positivi.

Patologie del corion (es. mole fetali), rappresentano un criterio di esclusione dallo screening e rappresentano, di per se stesse, una indicazione all'esecuzione di un counselling decisionale.

Fattori limitanti. La valutazione ecografica deve essere "ottimizzata" anche attraverso l'uso della sonda transvaginale. Se la gestante rifiuta tale approccio, ovvero se la scansione ecografica non sia comunque corretta e soddisfacente il dato biometrico o morfologico dubbio NON deve essere riportato.

Rientri da strutture diverse. Il programma, ***nel primo trimestre***, non prevede rivalutazioni da strutture diverse. Lo screening va eseguito "ex novo". Nel ***secondo trimestre*** devono essere considerati validi esclusivamente i dati e i risultati derivanti dagli screening del primo trimestre eseguiti con lo SCA-Test®.

Fecondazioni assistite. Per le gravidanze da ovodonazione eterologa è necessario inserire l'etnia e l'anno di nascita della donatrice che, per convenzione, viene approssimata automaticamente dal sistema al 1° gennaio. Se si hanno dubbi su parametri ristretti (2 o tre anni) si usi l'età più elevata. Sempre informando che il risultato potrebbe essere moderatamente peggiorativo. Se l'età non è conosciuta affatto non si procede.
Se la gravidanza insorge dopo congelamento embrionale/ovocitario, inserire la data in cui è stato eseguito il pick-up ovocitario.

Anomalie strutturali. Rappresentano un criterio di esclusione dallo screening e costituiscono, di per se stesse, una indicazione all'esecuzione di un counselling decisionale.

Screening II trimestre

Il termine soft marker viene utilizzato per indicare tutti quei segni ecografici senza alcun o con scarso significato patologico che sono presenti con maggiore frequenza in feti con anomalie del cariotipo. Le anomalie strutturali, presenti anch'esse con maggiore frequenza in popolazioni con anomalie del cariotipo, non possono essere considerate come soft marker poiché possiedono un significato patologico diretto.
Altra differenza tra i soft marker e le anomalie strutturali associate ad aneuploidie è che, una volta eseguita la ricerca del cariotipo sui primi, il più delle volte non sono necessarie ulteriori indagini. Ovviamente il confine è molto spesso sfumato, come ad esempio nel piede torto congenito, nella micrognatia, nella sindattilia o nella ventricolomegalia. Alcuni soft marker, pur possedendo una sensibilità bassa, sono spesso causa di ansia e preoccupazione sia per il medico che per la paziente per il frequente riscontro durante un normale esame di routine (Tabella 1).

Marker ecografici	**Anomalia cromosomica**
Testa/ Cervello	
Assenza del corpo calloso	Trisomia 18
Brachicefalia	Trisomia 21, 18, 13 e monosomia 45 X0
Cisti dei plessi coroidei	Trisomia 18
Mega cisterna magna	Trisomia 21, 18 e 13
Oloprosoencefalia	Trisomia 13
Microcefalia	Trisomia 13, monosomia 45 X0
Cisti della fossa posteriore	Trisomia 21, 18 e 13
Cranio a fragola	Trisomia 18
Ventricolomegalia	Trisomia 21, 18 e triploidia
Faccia/collo	
Igroma cistico	Monosomia 45 X0
Schisi facciali	Trisomia 18 e 13
Plica nucale	Trisomia 21, 18, 13 e monosomia 45 X0
Micrognatia	Trisomia 18 e triploidia
Edema nucale	Trisomia 21, 18 e 13

Tabella 1 Marker ecografici per anomalie cromosomiche di testa e collo

Le cisti dei plessi coroidei o i foci cardiaci sono molto ben evidenti e non pongono solitamente problemi diagnostici. Entrambi possiedono sensibilità e specificità bassi[1], la simian crease, la brachimesofalangia del 5° dito della mano o l'arteria succlavia destra aberrante possiedono secondo qualche studio sensibilità maggiore ma, purtroppo, sono di più difficile riscontro ecografico (Figura 1).

Figura 1 Rappresentazione anatomica ed ecografica della *simian crease*

Per alcuni marker di aneuploidie il rischio specifico è stato ben studiato e documentato. La determinazione individuale di ciascun marker consente un aggiustamento del rischio sia in senso positivo, poiché l'assenza del marker (LR-) consente una diminuzione del rischio di partenza, sia in senso negativo, cioè un aumento del rischio individuale di partenza (LR+). In realtà si è molto dibattuto recentemente sull'utilità pratica dei softmarker con likelihood ratio negativo, ad esempio la presenza dell'osso nasale, in particolare nella razza caucasica, in cui è presente nella stragrande maggioranza della popolazione. Può avere un significato diverso la presenza dell'osso nasale (quindi miglioramento del rischio) in una donna a basso rischio di aneuploidia (ad esempio 19 anni) o in una donna ad alto rischio (età > 40 anni o con NT aumentata). Al momento la letteratura raccomanda di non utilizzare gli LR negativi fin quando non vengono condotti studi su popolazione non selezionata e la loro utilità non viene ad essere confermata da robusti studi clinici[2].
Nella pratica clinica il riscontro di un soft marker pone il dilemma se ricorrere o meno alla ricerca del cariotipo. La valutazione del rischio individuale risolve in parte tale dilemma.
Il concetto di rischio indipendente è quasi unanimemente accettato dagli studiosi di settore. Questo significa che ciascun rischio specifico può essere indipendentemente sommato al rischio di partenza. Il rischio di partenza è ovviamente rappresentato dall'età materna e dall'epoca gestazionale. Infatti, parte delle gravidanze aneuploidi esita in aborto spontaneo così che il rischio diminuisce progressivamente via via che si avvicina il momento del parto. Anche il soft marker in questo caso dovrebbe tener conto della singola epoca gestazionale.
Ciò che appare essere l'aspetto più interessante dei soft marker è il fatto, come indicato da numerosi studi, di essere indipendenti l'uno dall'altro, così come appaiono essere indipendenti altri fattori di rischio per la sindrome di Down ovvero l'età materna e il rischio sierologico del secondo trimestre, il che consente una valutazione che tenga conto di ciascuno di questi rischi.
La valutazione del rischio individuale procede quindi per i seguenti punti:

- Assegnare il rischio per età materna
- Valutare il rischio per sierologia del secondo trimestre
- Screening ecografico del secondo trimestre
  - Riconoscere ciascun marker
  - Assegnare a ciascun marker un valore specifico
  - Sommare i singoli rischi ecografici
- Valutazione finale di tutti i rischi
- Counselling finale

In letteratura sono descritti due diversi metodi per il calcolo del rischio individuale di aneuploidia. Il primo, proposto da Benacerraf, è un sistema cosiddetto "a punteggio" in quanto assegna uno score preciso per ciascun marker ecografico riscontrato nel secondo trimestre (Tabella 2). Un risultato superiore ad 1 è indicativo per la ricerca del cariotipo.

Marker	Score
Femore corto	1
Omero corto	1
Plica nucale >5 mm	2
Pielectasia	1
Ecogenicità intestinale	1
Foci cardiaci	1
Anomalie strutturali	2
Età > 35 anni	1

Tabella 2 Scoring index proposto da Benacerraf

Un approccio diverso è quello proposto da Nyberg, che assegna un rischio specifico per ciascun marker di aneuploidia (Tabella 3). In questo senso si rivolge anche la nostra valutazione che tiene conto dell'età materna e gestazionale, del rischio sierologico e del rischio specifico per marker ecografico. Il vantaggio di questo sistema è la flessibilità di utilizzo sia in donne con un rischio di partenza alto sia, al contrario, in donne con rischio basso.

Marker	Fattore di rischio
Femore corto	1,5
Omero corto	5
Plica nucale (Limite 5 mm)	11
Pelvi renale (Limite 3 mm)	1,5
Ecogenicità intestinale	6,7
Foci cardiaci	2,6
Markers cardiaci	25
Markers SNC	16,2
FL+HL/Piede	15,3

Tabella 3 Rischio specifico per marker ecografico proposto da Nyberg

bibliografia

1. Filly RA, Benacerraf BR, Nyberg DA, Hobbins JC. Choroid plexus cyst and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies. J Ultrasound Med. 2004 Apr;23(4):447-9.
2. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. Australas Radiol. 2007 Jun;51(3):218-25

Rilevazioni morfologiche

Plica nucale

La plica nucale (PN) rappresenta un accumulo sottocutaneo di fluido in regione retro-occipitale. Nel secondo trimestre di gravidanza scompare la translucenza nucale ed al suo posto si osserva la PN.
A volte si ha la persistenza in tale epoca di abnorme accumulo di fluido retronucale che può manifestarsi come:
I- groma cistico: aspetto cistico, settato, bilaterale; più spesso si associa alla sindrome di Turner.
- Edema nucale: associato a trisomie, difetti cardiovascolari, polmonari, infezioni congenite, sindromi genetiche, displasie scheletriche.

La misura della PN viene considerata il segno più sensibile e specifico di anomalie cromosomiche fetali nel secondo trimestre, aumentando il rischio di circa 11-17 volte a seconda degli autori. I primi studi sulla PN, condotti da Benacerraf nel 1992 su 20,000 misurazioni in donne a basso rischio, hanno evidenziato che in caso di PN aumentata si aveva una prevalenza di aneuploidie del 33% con un cut off di 6 mm la detection rate per T21 era del 33% con una percentuale di falsi positivi del 2,1% [1]. In seguito si è visto che utilizzando 5 mm come cut off aumenta la DR al 46,5% con lieve incremento dei falsi positivi[2, 3, 4, 5, 6, 7].

Tecnica di misurazione

- Viene eseguita nel 2° trimestre di gravidanza tra la 16^{a} e la 19^{a} settimana
- L'ingrandimento deve essere tale che l'estremo cefalico occupi quasi interamente l'immagine.
- La scansione del cranio fetale deve essere trasversale, tale da permettere la visualizzazione della linea mediana (F), del cavo del setto pellucido (CSP), dei talami (T) del cervelletto, della cisterna magna e dell'osso occipitale (Figura 1).
- I caliper vanno posizionati dal margine esterno dell'osso occipitale al margine esterno della cute fetale (Figura 2).
- La posizione della testa fetale deve essere osservata attentamente: se è iperestesia, come spesso accade nella presentazione podalica, può portare a una sovrastima dello spessore della nuca (+0,5 mm) con aumento dei falsi positivi (Figura 3).
- Il cut off è di 6 mm.

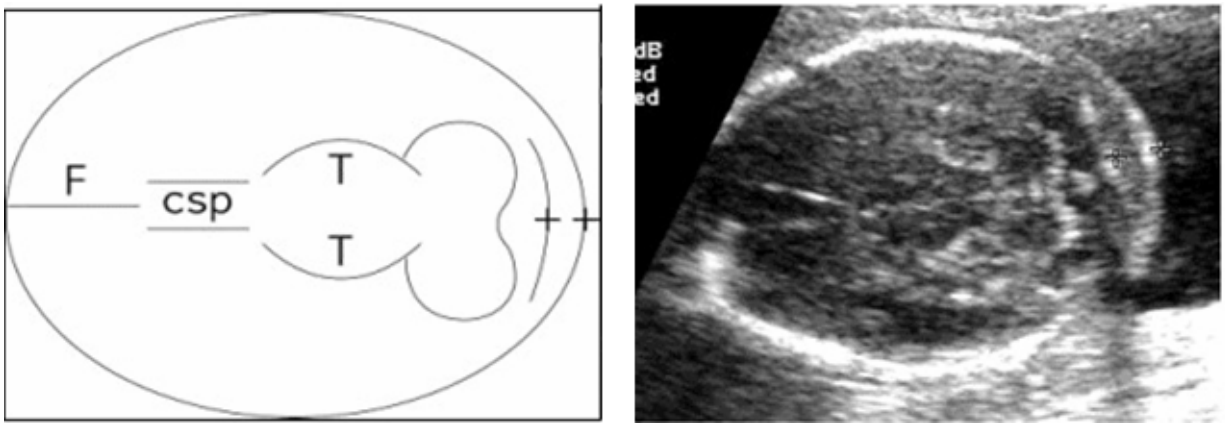


Figura 1 Scansione trasversale del cranio fetale (schema e corrispettivo ecografico).

Figura 2 Plica nucale di spessore normale (<5mm)

Figura 3 Plica nucale aumentata di 6.2 mm (Bcolor)

bibliografia

1. Benacerraf BR, Neuberg D, Bromley B, Frigoletto FD Jr. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. J Ultrasound Med. 1992 Sep;11(9):449-58.
2. 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 Oct;20(10):1053-63.
3. Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? MedGenMed. 2006 Jan 11;8(1):9.
4. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. Semin Perinatol. 2005 Dec;29(6):386-94.
5. Van den Hof MC, Wilson RD; Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Genetics Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. J Obstet Gynaecol Can. 2005 Jun;27(6):592-636.
6. Cho JY, Kim KW, Lee YH, Toi A. Measurement of nuchal skin fold thickness in the second trimester: influence of imaging angle and fetal presentation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Mar;25(3):253-7.
7. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. JAMA. 2001 Feb 28;285(8):1044-55.

Intestino iperecogeno

L'iperecogenicità intestinale e' presente nello 0,1-1,8% dei feti al secondo trimestre di gravidanza e riconosce diverse cause tra cui una precedente emorragia intramniotica, una severa insufficienza utero-placentare, la fibrosi cistica, infezioni materno fetali (es. CMV) e infine patologie cromosomiche che si riscontrano nel 7% dei casi se la lesione è isolata e nel 42% dei casi se è associata ad altre malformazioni[1]. Da un punto di vista clinico la presenza di questa alterazione aumenta il rischio di trisomia di circa 6 volte rispetto al rischio di base correlato all'età materna[2].

Tecnica di misurazione

Seguendo il metodo proposto da Slotnick[2], viene valutato come ipercogeno un intestino la cui ecogenicità, nonostante la progressiva diminuzione dei gain dell'apparecchio utilizzato, scompaia contemporaneamente o dopo l'ecogenicità dell'osso iliaco fetale preso come riferimento (grado 2 o 3 di Slotnick). (Figura 1)
Grado 0: Intestino normale
Grado 1: Intestino iperecogeno la cui immagine scompare prima dell'osso iliaco
Grado 2: Intestino iperecogeno la cui immagine scompare insieme all'osso iliaco
Grado 3: Intestino iperecogeno la cui immagine scompare dopo l'osso iliaco

E' importante sottolineare che gli ecografi attuali, soprattutto con le armoniche selezionate, forniscono immagini più "chiare", aumentando il numero di falsi positivi.

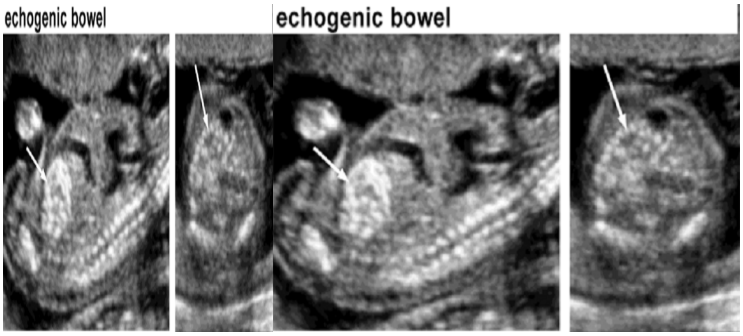


Figura 1 Iperecogenicità intestinale di grado 2 (a sinistra) e grado 3 (a destra)

bibliografia

1. Kesrouani AK, Guibourdenche J, Muller F, Denamur E, Vuillard E, Garel C, Delezoide AL, Eydoux P, Tachdjian G, Lebon P, de Lagausie P, Sibony O, Bauman C, Oury JF, Luton D. Etiology and outcome of fetal echogenic bowel. Ten years of experience. Fetal Diagn Ther. 2003 Jul-Aug;18(4):240-6.
2. Slotnick RN, Abuhamad AZ. Prognostic implications of fetal echogenic bowel. Lancet. 1996 Jan 13;347(8994):85-7.

Foci cardiaci

Il focus iperecogeno (F.I.) cardiaco (o golf ball) è definito come una calcificazione del muscolo papillare del ventricolo. La localizzazione più frequente è sul muscolo papillare della valvola mitrale (60%), a seguire foci multipli nel ventricolo sinistro (16%), ventricolo destro (7%) e in entrambi i ventricoli (16%).
I dati della letteratura internazionale non sono univoci, con un'incidenza di focus iperecogeno isolato diagnosticato ecograficamente varia dall'1,1 al 9,6%, e una prevalenza del focus iperecogeno isolato pari a 1,6% in donne < 35 anni e a 1,8% in donne ⩾ di 35 anni[1].
C'è ancora controversia anche riguardo alla capacità di un F.I. di identificare feti con trisomia 21 in pazienti ad alto e basso rischio, nonostante l'incidenza di circa l'11% di F.I. nei feti affetti da Sindrome di Down.
De Vore sostiene infatti che un F.I. isolato sia presente nell'11,9% dei feti affetti da Sindrome di Down versus lo 0,88% dei feti sani con un LR di 1,94, cioè con un rischio di T 21 aumentato di 1,94 volte rispetto al rischio di base[2].

Altri studi invece sostengono il contrario. Una meta-analisi di Smith-Bindman[3.] ha concluso che l'identificazione di un F.I. isolato durante un'ecografia del II trimestre, non dovrebbe essere considerata un marker di T 21 (LR = 2,8). Pertanto il reperto isolato non richiederebbe l' esecuzione di diagnosi prenatale invasiva[4].

Tecnica di misurazione

Si pone diagnosi ecografica di F.I. se, in diversi momenti ed in diverse scansioni, apparirà un focus iperecogeno cardiaco (Figura 1). Il focus identificato, deve essere comparato all'intensità di segnale della spina toracica. Nei casi in cui l'ecogenicità del focus equipara quella dell'osso deve essere posta una diagnosi di F.I., evitando così pitfall o artefatti dovuti, ad esempio, all'ecogenicità delle corde tendinee.

Figura 1 Focus iperecogeno cardiaco

bibliografia

1. Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Apr;21(4):354-8.
2. De Vore G.R. et al; OP01.16,16th World Congress on Ultrasond in Obstet and Gynecol London 2006
3. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. JAMA. 2001 Feb 28;285(8):1044-55.
4. Coco C, Jeanty P, Jeanty C. An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients. J Ultrasound Med. 2004 Apr;23(4):489-96.

Difetti interventricolari

Il difetto interventricolare (DIV) rappresenta il 30% delle malformazioni congenite cardiache e, con una incidenza di 2-6 tra 1000 nati vivi, è una delle anomalie cardiache di più frequente osservazione[1, 2].
Il DIV consiste in una comunicazione fra i due ventricoli per la presenza di una soluzione di continuo a carico del setto interventricolare che separa il ventricolo destro dal ventricolo sinistro.
Nel setto interventricolare si riconosce una parte muscolare ed una membranacea. Il DIV è la conseguenza di un'incompleta formazione o una mancata fusione delle componenti muscolari ovvero perimembranose.
Può manifestarsi secondo differenti pattern: può essere singolo o multiplo, le dimensioni del DIV possono variare da pochi millimetri a dimensioni superiori al diametro dei grandi vasi. I DIV, soprattutto se di piccole dimensioni, tendono a ridursi di diametro e a chiudersi spontaneamente durante la vita fetale o durante i primi anni di vita, i DIV più gravi necessitano di un approccio chirurgico [3, 4].
Le dimensioni del DIV determinano l'entità del passaggio di sangue tra i due ventricoli con differenti ripercussioni di ordine clinico ed emodinamico.
Il difetto interventricolare può essere osservato in forma isolata (70%-80%) o in associazione a difetti cardiaci congeniti (30% - 20%) tra i quali: la stenosi dell'infundibolo della polmonare (4,31%), la stenosi della valvola polmonare (2,99%), il difetto atriale del tipo ostim secundum (2,75%), la displasia della valvola tricuspide, la coartazione aortica (2,39%), la persistenza del dotto arterioso (2,87%)[5].
Una aumentata incidenza di cardiopatie (25%)[6] é ampiamente documentata in caso di aneuploidie [7, 8]. In particolare si è osservato che la presenza di cardiopatie congenite è strettamente associata all'aumento dello spessore di translucenza nucale (TN). L'incidenza osservata è stata del 55% dei casi con una sensibilità per valori del TN >95° centile del 56% ed una specificità del 93,8% [9].
Nella fattispecie il difetto interventricolare è stato associato ad una più alta incidenza di cromosomopatie ed in particolare della trisomia 21, della trisomia 18[10], e della delezione del cromosoma 22q[11].
Nella sola Sindrome di Down, l'incidenza di cardiopatie congenite si attesta tra il 40-60% secondo i vari lavori presenti in letteratura[12, 13].
Il DIV, i difetti del setto interatriale e la persistenza del dotto arterioso rappresentano il 90% del totale delle cardiopatie osservate nella trisomia 21[14, 15], il DIV si osserva nel 35%- 20% dei casi e la forma perimembranosa è quella più frequente. Nel lavoro di De Vore il DIV è stato diagnosticato nel 42,5 % dei feti affetti da Trisomia 21 rispetto al 5,35% dei feti non affetti (p <0,001 - Likelihood Ratio di 13,1) con una specificità del 94,6 % ed una sensibilità del 42,5%[16].

Tecnica di misurazione

1. L'esame viene condotto routinariamente per via transaddominale con sonda convex frequenza 5 MHz; in alcuni casi (finestra acustica insufficiente) può essere necessario l'approfondimento con sonda endovaginale.
2. Devono essere evidenziate le quattro camere cardiache (Figura 1).
3. Scansione apicale delle quattro camere cardiache.
4. Scansione trasversale delle quattro camere cardiache.
5. Asse lungo di sinistra (Figura 2).
6. Color Doppler sulla scansione quattro camere (Figura 3).

Figura 1 Scansione quattro camere. Piccolo DIV della porzione perimembranosa

Figura 2 Asse lungo di sinistra, piccolo DIV della porzione perimembranosa, mancanza della continuità setto-aortica

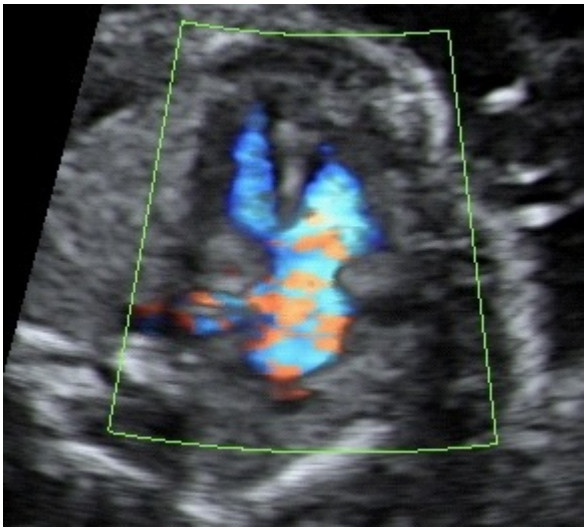


Figura 3 DIV, comunicazione tra i due ventricoli ben evidenziata con il color Doppler.

bibliografia

1. Samánek M, Voríšková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. Pediatr Cardiol. 1999 Nov-Dec;20(6):411-7.
2. Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, Sørland S, Nitter-Hauge S.. Increasing incidence of ventricular septal defects caused by improved detection rate. Acta Paediatr. 1994 Jun;83(6):653-7.
3. Paladini D, Palmieri S, Lamberti A, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. Characterization and natural history of ventricular septal defects in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Aug;16(2):118-22.
4. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Smrcek J, Germer U, Krapp M, Gembruch U. Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Mar;27(3):266-73.
5. Glen S, Burns J, Bloomfield P. Prevalence and development of additional cardiac abnormalities in 1448 patients with congenital ventricular septal defects. Heart. 2004 Nov;90(11):1321-5.
6. Li H, Wei J, Ma Y, Shang T. Prenatal diagnosis of congenital fetal heart abnormalities and clinical analysis. J Zhejiang Univ Sci B. 2005 Sep;6(9):903-6.
7. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. Heart. 1999 Jul;82(1):34-9.
8. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet. 1997 Mar 17;69(2):207-16.
9. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders 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 Jan 9;318(7176):81-5.
10. Moyano D, Huggon IC, Allan LD. Fetal echocardiography in trisomy 18. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Nov;90(6):F520-2.
11. McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. Pediatrics. 2003 Dec;112(6 Pt 1):e472.
12. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. Heart. 1999 Jul;82(1):34-9.
13. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet. 1997 Mar 17;69(2):207-16.
14. Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. Heart. 1999 Jul;82(1):34-9.
15. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, Martinelli P. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Feb;15(2):104-8.
16. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Aug;16(2):133-41.

Versamento pericardico

Il versamento pericardio, o Pericardial Effusion (PE), è un accumulo di liquido che origina dalla giunzione atrio-ventricolare e si estende attraverso l'apice del ventricolo, determinando una separazione del pericardio dall'epicardio maggiore di 2 mm durante la sistole.

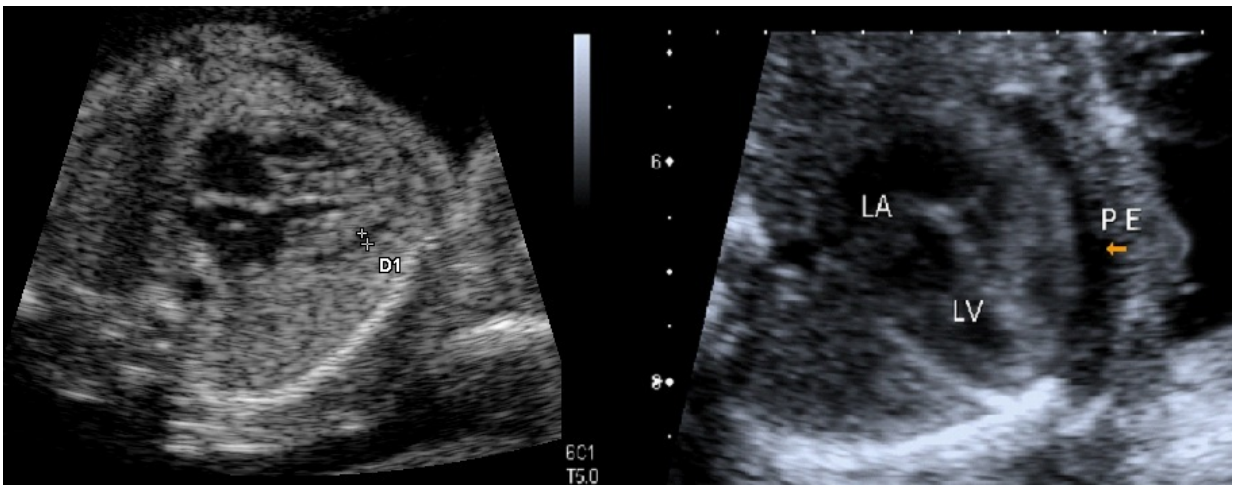


Figura 1 (D1) fluido pericardio normale; (P.E.) pericardial effusion

Il PE rappresenta una entità a sé rispetto alla rima di fluido pericardico (Figura 1) che normalmente si può visualizzare durante l'ecocardiografia fetale[1, 2, 3]. Questa rima, in condizioni normali, misura meno di 2 mm ed è per questo che viene definita priva di significato patologico. Diverso, invece, è il significato se questa rima misura più di 2 mm. E' noto, inoltre, che nella maggior parte dei casi l'effusione pericardica si risolve spontaneamente[4]. Ciò nonostante, in epoca prenatale è importante eseguire una accurata valutazione. Le condizioni in cui si accumula il fluido pericardico sono: ipoplasia del cuore sinistro, teratoma, rabdomioma ed emangioma, tachiaritmia, corioangioma, teratoma sacrococcigeo con emorragia, difetti valvolari, cardiomiopatia, immunizzazione Rh, pericardite associata con agenesia renale o valvole uretrali posteriori ed infine twin-to-twin transfusion. Una volta esclusa l'associazione con anomalie cardiache e/o extra cardiache, compresa la valutazione del ritmo cardiaco, deve essere presa in considerazione la valutazione del cariotipo fetale. Nei casi di PE isolato c'è un'alta associazione con anomalie cromosomiche[5]. Il PE è un noto marcatore cardiaco indipendente predittvo per la Trisomia 21. Nello studio di De Vore[6] il PE veniva identificato nel 18,5 % dei feti con Trisomia 21 contro il 2,4% dei feti non affetti, con una p <0,001 e un LR pari a 9,4. Il PE ha presentato una *specificità* elevata, del 97,6 %, ed una *sensibilità* bassa, del 18,8%. Nei feti con Sindrome di Down il PE si localizza generalmente lungo il ventricolo di destra.

Tecnica di misurazione

1. **Scansione apicale delle quattro camere cardiache fetali:** si visualizza se il pericardio è separato dall'epicardio con particolare attenzione alla giunzione atrio-ventricolare destra verso l'apice ventricolare.
2. **Scansione subcostale delle quattro camere cardiache fetali ed M-mode sovrapposto:**

· si posiziona il raggio dell' M-mode perfettamente perpendicolare al setto interventricolare,
· si posiziona il raggio subito distalmente all'inserzione delle valvole atrio-ventricolari,
· si devono visualizzare contemporaneamente : la chiusura e l'apertura di entrambe le valvole atrio-ventricolari.

Eseguire la misurazione sul tracciato dell' M-mode (Figure 2 e 3) durante la diastole. La tecnica M-mode è scarsamente utilizzata nella ecocardiografia fetale , in quanto quasi completamente sostituita dall'utilizzo del color Doppler. Tuttavia, trova ancora indicazione per lo studio del ritmo cardiaco, della misurazione delle pareti cardiache e dei versamenti pleurici.

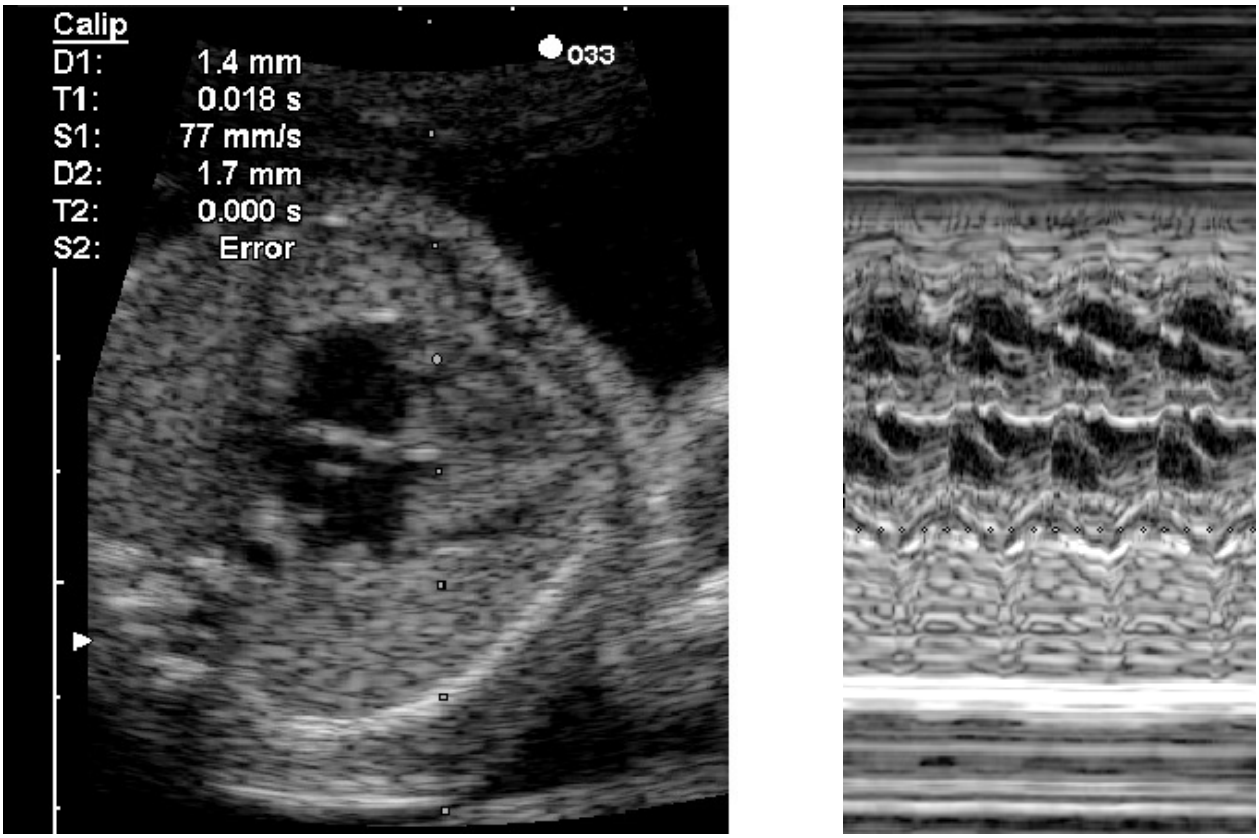


Figura 2 M-Mode e posizionamento dei caliper durante la sistole

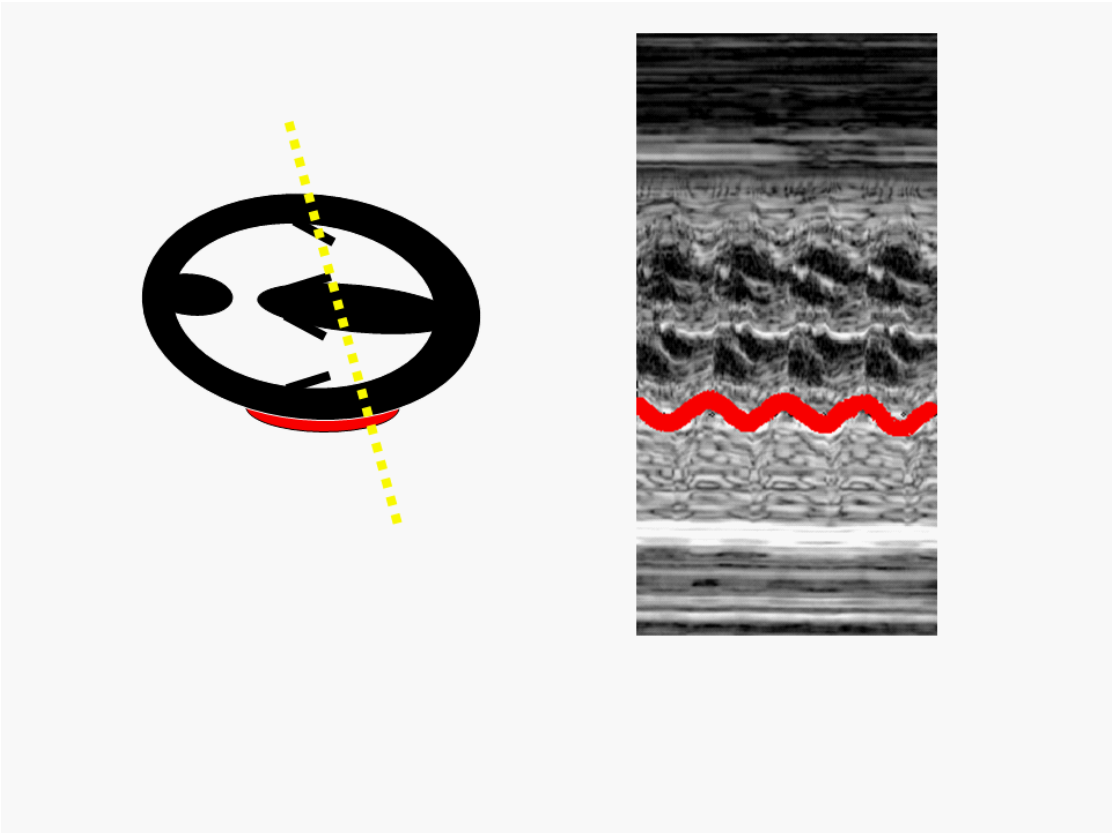


Figura 3 Schema e misurazione PE con M-mode

3. **Studio del PE col Color Doppler**
Normalmente i flussi nei ventricoli e il flusso nello spazio pericardico sono unidirezionali. Nel caso di PE il flusso è opposto (Figura 4). Il setting della velocità del color Doppler si deve porre tra 0,08-0,24 m/s così da poter identificare con più facilità i flussi lenti.

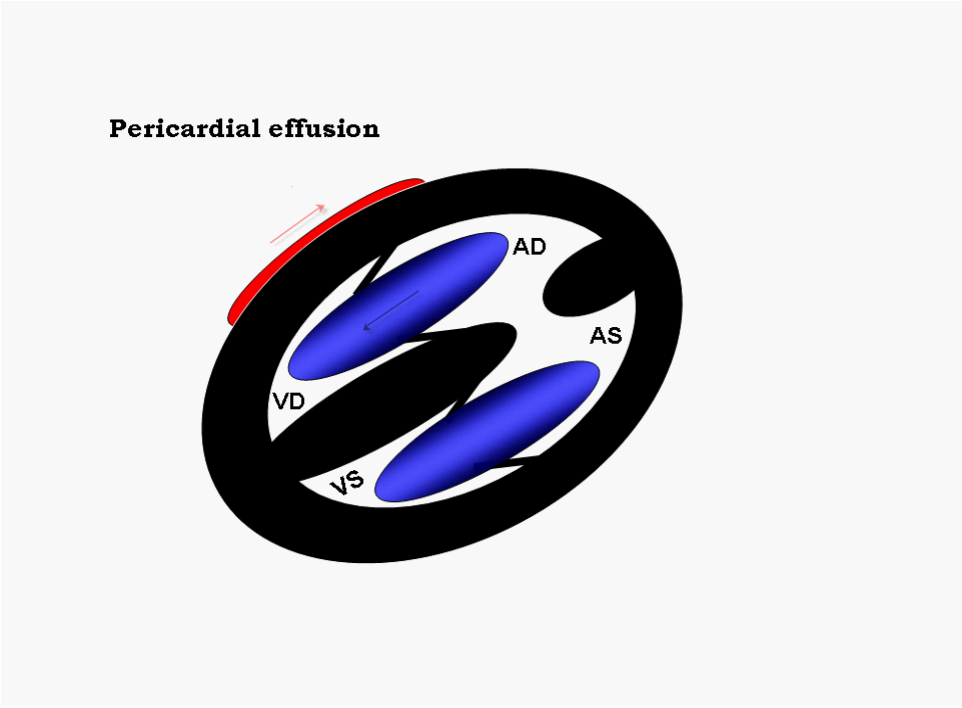


Figura 4 Rappresentazione schematica del color Doppler in condizione di PE

bibliografia

1. Brown DL, Cartier MS, Emerson DS, Shanklin DR, Smith WC, Felker RE. The peripheral hypoechoic rim of the fetal heart. J Ultrasound Med. 1989 Nov;8(11):603-8.
2. Huhta JC. Guidelines for the evaluation of heart failure in the fetus with or without hydrops. Pediatr Cardiol. 2004 May-Jun;25(3):274-86.
3. Jeanty P, Romero R, Hobbins JC. Fetal pericardial fluid: a normal finding of the second half of gestation. Am J Obstet Gynecol. 1984 Jul 1;149(5):529-32.
4. Shenker L, Reed KL, Anderson CF, Kern W. Fetal pericardial effusion. Am J Obstet Gynecol. 1989 Jun;160(6):1505-7; discussion 1507-8.
5. Sharland G, Lockhart S. Isolated pericardial effusion: an indication for fetal karyotyping? Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Jul;6(1):29-32.
6. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Aug;16(2):133-41.

Rigurgito della tricuspide

Nonostante nel 50-60% dei neonati affetti da Sindrome di Down sia presente una cardiopatia congenita , Nyberg e Benaceraf hanno identificato, nei loro studi, una malformazione cardiaca congenita soltanto nel 5-10% dei feti affetti da trisomia 21 (T 21) [1, 2].
Una così bassa detection rate per i difetti cardiaci, mette in evidenza la difficoltà di studiare bene il cuore fetale durante il II trimestre di gravidanza.
De Vore ha dimostrato invece che con l'ausilio del Color Doppler aumenta la detection rate delle anomalie strutturali e funzionali del cuore in feti affetti da T21 [3]. Il suo studio, eseguito su 85 feti Down, ha dimostrato che i markers cardiaci sono presenti nel 76% dei feti con T 21 e di questi, il 61% sono anomalie strutturali. In particolare, nei feti affetti da T 21, il marker cardiaco più frequente è il difetto interventricolare (42,5%) seguito dal rigurgito della valvola tricuspide (28,8%) e dalla sproporzione destra-sinistra delle camere cardiache (22,5%).
Utilizzando solo la combinazione di markers non cardiaci, la sensibilità per l'identificazione di feti con T 21 è del 60% con un rate di falsi positivi del 5,9%. Al contrario, utilizzando otto markers, cardiaci e non cardiaci, De Vore ha identificato il 91% dei feti con sindrome di Down, con un rate di falsi positivi del 14% (accettabile se si tratta di pazienti ad alto rischio).
Il ruolo del rigurgito della valvola tricuspide nell'identificazione di feti affetti da Sindrome di Down in particolare è il seguente: sensibilità 28,8%, specificità 98,3%, LR 23,3%.
Il ruolo del rigurgito della valvola mitrale nell'identificazione di feti affetti da Sindrome di Down invece non è stato incluso nei markers da valutare a causa della sua bassa prevalenza sia nei fati affetti da T 21 che nei feti normali.

Tecnica di misurazione

La diagnosi di rigurgito della tricuspide (RT) è basata sulla presenza di un flusso bidirezionale attraverso la valvola, cioè di un flusso normale dall'atrio al ventricolo durante la diastole e da un rigurgito nella direzione opposta durante la sistole (dal ventricolo all'atrio). Questo è facilmente dimostrabile con l'ausilio del Color Doppler.
Per visualizzare correttamente la valvola tricuspide occorre ottenere una buona scansione quattro camere. Il volume campione per l'onda del Doppler pulsato dovrebbe essere di 2,0 o 3,0 mm e l'angolo di insonazione < di 30°. Il volume campione per il Doppler andrebbe posizionato proprio sulla valvola tricuspide, includendo l'atrio ed il ventricolo di destra.
La velocità di flusso attraverso la valvola tricuspide è caratterizzata da due picchi diastolici che corrispondono al riempimento ventricolare precoce (onda E) ed al riempimento ventricolare attivo durante la contrazione atriale (onda A). Il rapporto tra l'onda E e l'onda A (E/A) è accettato come indice della funzione diastolica ventricolare ed è espressione sia della compliance cardiaca che del precarico.
Fisiologicamente troveremo la tipica morfologia dell'onda E ed A e l'assenza di flusso durante la sistole (assenza di rigurgito, Figura 1).
Faremo quindi diagnosi di rigurgito della tricuspide se troveremo un'onda nell'ultima metà della sistole e con una velocità $\geqslant$ 60 cm/sec.
E' importante ricordare che possiamo diagnosticare un falso RT se troviamo un breve riverse "spike" generato dalla chiusura della valvola o un'onda prodotta dal flusso dell'Aorta o della Polmonare che però avrà una velocità di 50 cm/sec.
Vari studi in letteratura hanno mostrato una bassa variabilità intra ed interoperatore nel documentare il flusso transtricuspidalico ed una realizzabilità della misurazione nel 90% circa dei casi[4] già all'approccio transaddominale.
Stante il reperto quanto mai benigno e la sua assenza di significato clinico, bisogna evitare che il riscontro dell'insufficienza tricuspidale (IT) lieve metta in guardia dalla dannosa sovrastima del rischio di anomalie cardiache, cosa che invece potrebbe essere giustificata da una IT severa[5]. Tuttavia, il suo riscontro durante il primo trimestre, sebbene presente nell'1% dei feti euploidi, è stato associato ad una più alta incidenza di cromosomopatie[6] ed in particolare nel 56% dei feti affetti da trisomia 21 e in un terzo di feti affetti da trisomia 18, 13 o Turner [7].

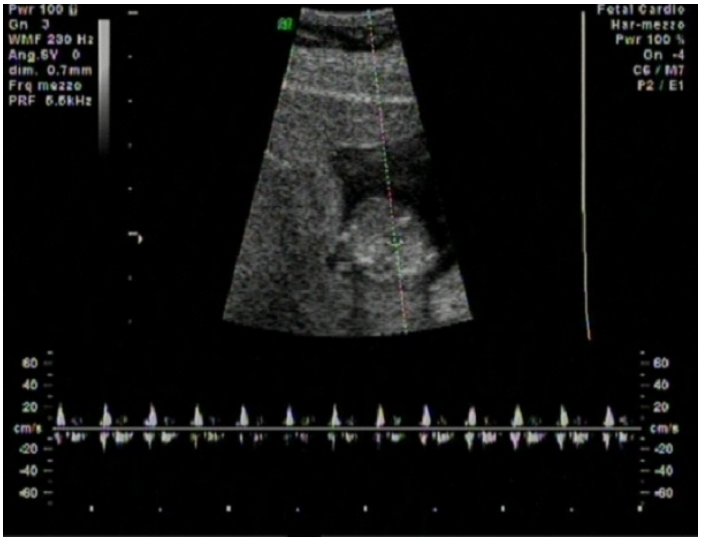


Figura 1 Rigurgito della tricuspide assente

bibliografia

1. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. Obstet Gynecol. 1990 Sep;76(3 Pt 1):370-7.
2. Benacerraf BR, Pober BR, Sanders SP. Accuracy of fetal echocardiography. Radiology. 1987 Dec;165(3):847-9.
3. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Aug;16(2):133-41.
4. Huisman TW, Stewart PA, Stijnen T, Wladimiroff JW. Doppler flow velocity waveforms in late first- and early second-trimester fetuses: reproducibility of waveform recordings. Ultrasound Obstet Gynecol. 1993 Jul 1;3(4):260-3.
5. Messing B, Porat S, Imbar T, Valsky DV, Anteby EY, Yagel S. Mild tricuspid regurgitation: a benign fetal finding at various stages of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Nov;26(6):606-9; discussion 610.
6. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. Heart. 2003 Sep;89(9):1071-3.
7. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22.

Sproporzione cardiaca dx/sin

La sproporzione cardiaca destra/sinistra (RL, dall'inglese *Right* e *Left*) si manifesta come una asimmetria tra le camere ventricolari o atriali di destra e di sinistra.
L'RL è un noto marcatore cardiaco predittivo per la Trisomia 21; nello studio di De Vore[1] il RL era presente nel 22,5% feti affetti da Trisomia 21 contro 0,65 % dei feti sani (p <0,001), con LR pari a 44,4.
La maggior parte degli studi in letteratura, hanno dimostrato che durante il secondo trimestre l'identificazione di difetti cardiaci nei feti a rischio per Trisomia 21 è inferiore al 10%. Con l'ecografia si possono identificare dal 60 al 91% dei feti con Trisomia 21 a seconda dei marker che vengono presi in considerazione.
I marker non cardiaci sono: malformazioni del sistema nervoso centrale; cisti dei plessi corioidei; ispessimento della plica nucale; iperecogenicità delle anse intestinali; pielectasia.
I marker cardiaci sono: difetti del setto interventricolare; sproporzione cardiaca destra/sinistra; rigurgito delle valvole cardiache; pericardial effusion e anomalie dei tratti di efflusso. Quando sono studiati solamente i marker non cardiaci la detection rate (DR) è del 60 % con una percentuale di falsi positivi (FP) del 5,9%. Quando l'ecografista identifica una sproporzione delle camere cardiache atriali e/o ventricolari, la sensibilità sale al 75% con una percentuale di FP del 6,4%. Infine, quando l'esaminatore identifica mediante il color Doppler e la gradazione di grigi, difetti del setto interventricolare, difetti del setto atrio-ventricolare, pericardial effusion, rigurgito della tricuspide e/o RL, la sensibilità del test raggiunge il 91% con una percentuale di FP del 14%.

Tecnica di misurazione

Le camere cardiache possono essere valutate sia con una scansione quattro camere apicale sia con una scansione sottocostale. In questo ultimo caso, viene sfruttato il potere di risoluzione assiale del trasduttore, piuttosto che quello di risoluzione laterale, notoriamente inferiore.

Misurazione della cavità ventricolare:
Per studiare la biometria ventricolare si misura la distanza tra endocardio ed endocardio nell'ultima fase della diastole del ciclo cardiaco quando le valvole cardiache sono chiuse, un attimo prima della sistole. In questa fase la dimensione delle camere è massima e lo spessore della parete ventricolare è minima (Figura 1).
- asse corto del ventricolo destro e sinistro
dal punto di coaptazione dei lembi valvolari alle parti laterali
-asse lungo del ventricolo destro e sinistro
dall'apice delle camere ventricolari fino al punto di coaptazione dei lembi valvolari

Misurazione della cavità atriale:
Per studiare la biometria atriale si misura la distanza tra endocardio ed endocardio nell'ultima fase della sistole ventricolare . In questa fase la dimensione delle camere è massima e lo spessore della parete atriale è minima (Figura 2).
- asse longitudinale del atrio destro e sinistro
dal punto di coaptazione dei lembi valvolari alla rispettiva parete posteriore

-asse trasverso del atrio destro e sinistro
dalla parete laterale alla linea tra i due lembi del forame ovale.

Nella Figura 3 è riportata la biometria degli atri e dei ventricoli in funzione delle settimane di gravidanza.

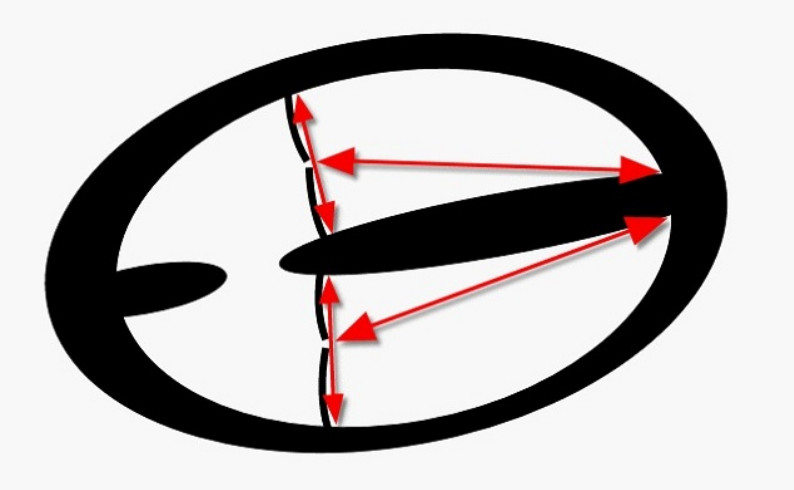


Figura 1 Asse corto e asse lungo dei ventricoli alla fine diastole ventricolare

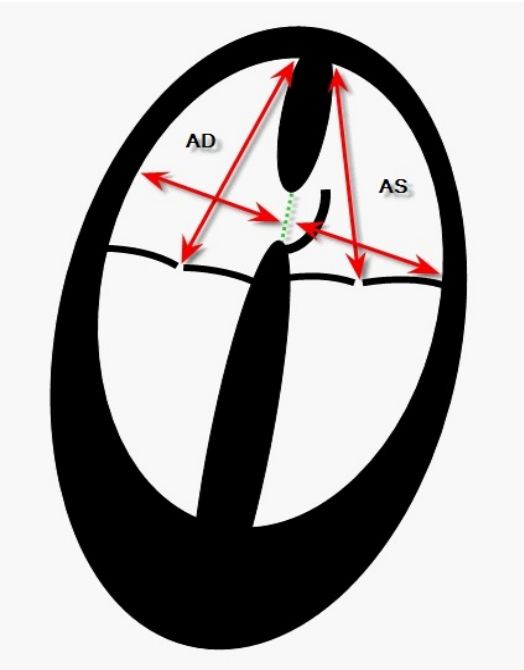
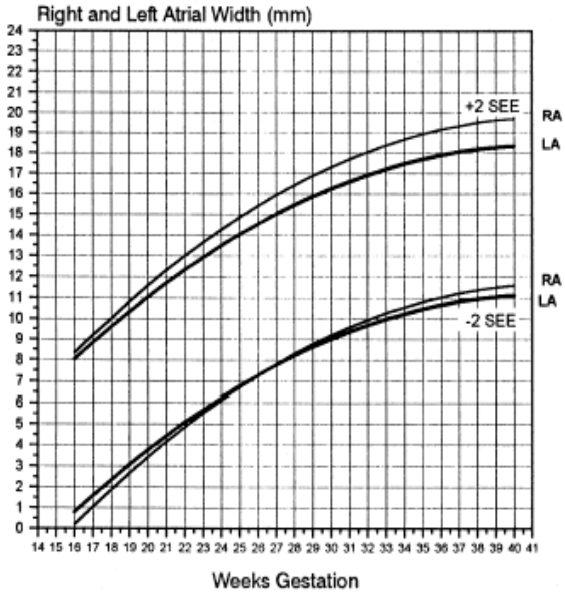
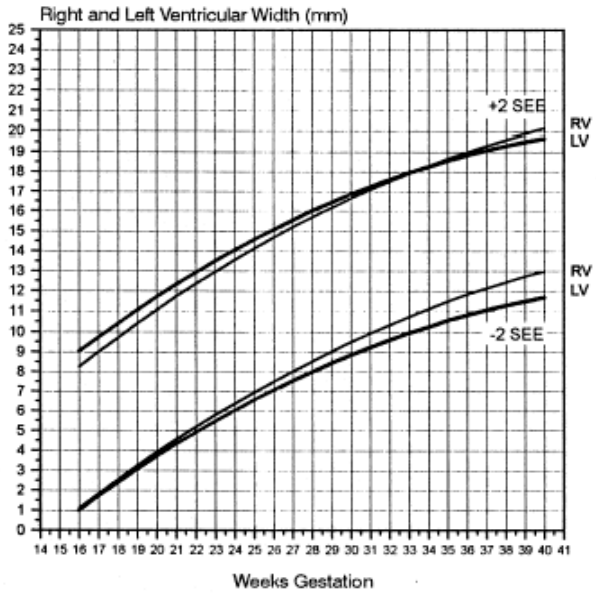


Figura 2 Asse longitudinale ed asse trasverso degli atri alla fine della sistole ventricolare





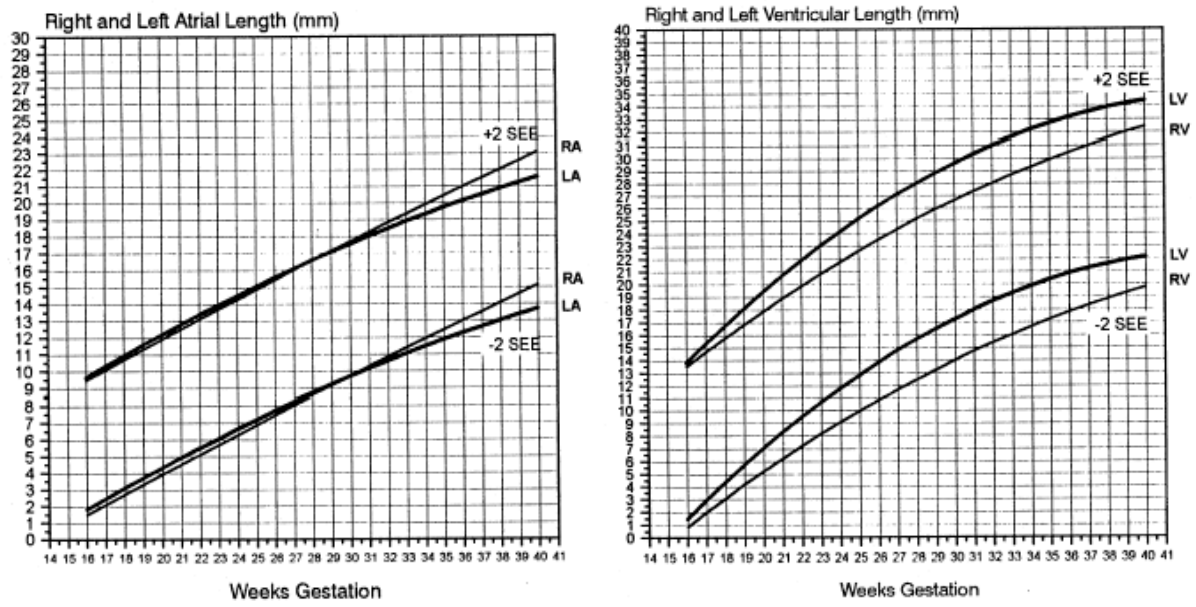


Figura 3 Biometria dei ventricoli e degli atri

(Tratto da Tan J Silverman NH, Hoffman JIE, Villegas M and Schmidt KG. Am J Cardiol 1992)

bibliografia

1. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Aug;16(2):133-41.

Pielectasia

Già nel 1990, Benacerraf[1] suggerì l'associazione della pielectasia con le anomalie cromosomiche, poi ampiamente confermata da successivi studi [2, 3, 4]. Viene definita come una variante e raramente ha un significato patologico per la funzione renale sia fetale che postatale. Generalmente la pelvi renale è collassata e quindi non visibile ecograficamente. La prevalenza della pielectasia nella popolazione generale varia a seconda degli studi dallo 0,73 al 5,5% (Tabella 1) con una netta preponderanza verso il sesso maschile[5] (rapporto maschi femmine 1,9:1).

Autore	Prevalenza di pielectasia
Persutte et al.	5,5%
Coco et al.	2,9%
Benacerraf et al	2,84%
Corteville et al.	2,1%
Sairam et al.	2,34%
Havutcu et al.	1,25%
Whitlow	0,8%
Wickstrom	0,72%
Chudleigh et al.	0,73%

Tabella 1 prevalenza della pielectasia nella popolazione generale

Tecnica di misurazione

Viene definita come pielectasia la dilatazione della pelvi renale superiore a 4 mm nel diametro antero-posteriore e visibile all'ecografia (Figura 1).

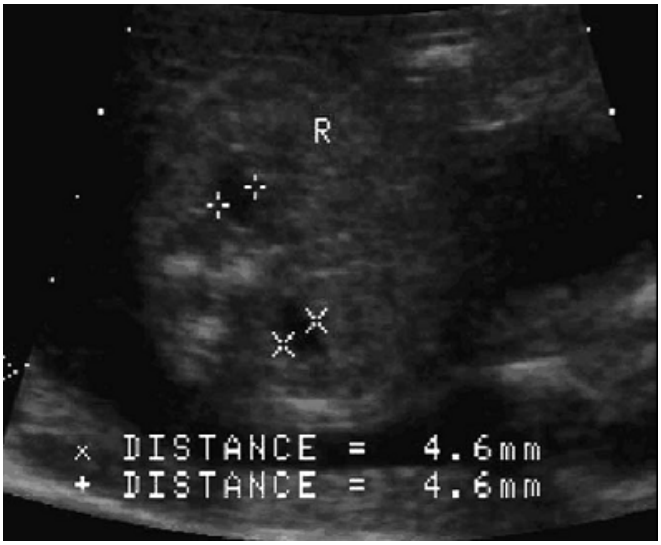


Figura 1 Misurazione della pelvi renale in un feto con pielectasia bilaterale

bibliografia

1. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FDJr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. Obstet Gynecol 1990;76:58-60.
2. Chudleigh PM, Chitty LS, Pembrey M, Campbell S. The associationof aneuploidy and mild fetal pyelectasis in an unselectedpopulation: the results of a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:197-202.
3. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA.Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndromeduring the second trimester: description of the methodand analysis of 142 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:8-14.
4. Rotmensch S, Liberati M, Bronshtein M, Schoenfeld-Dimaio M,Shalev J, Ben-Rafael Z, et al. Prenatal sonographic findings in187 fetuses with Down syndrome. Prenat Diagn 1997;17:1001-9.
5. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2005 Sep;193(3 Pt 1):732-8.

Osso nasale

Nel II trimestre l'osso nasale (NB), più facilmente visibile che nel primo trimestre, risulta più spesso ipoplasico nei feti affetti da trisomia 21 rispetto ai feti normali[1-5]. Negli studi sinora condotti, sono state adottate diverse definizioni di ipoplasia del NB nel secondo trimestre, tra cui una lunghezza <10° percentile[1], <2,5° percentile[4, 6], <2,5 mm[3, 5], e un rapporto tra diametro biparietale e osso nasale ≥ 10 e ≥ 11[2, 3]. Queste definizioni sono tuttavia arbitrarie e non si basano sulla loro effettiva capacità di screenare una popolazione di feti affetti da trisomia 21.
Nello SCA-TEST utilizziamo come cut-off 2,5mm.

Tecnica di misurazione

· Viene eseguita su un'immagine standard del profilo fetale in scansione sagittale mediana (Figura 1).
· La misura viene presa al livello della sinostosi, con un angolo di insonazione intorno a 45◦ o a 135◦.

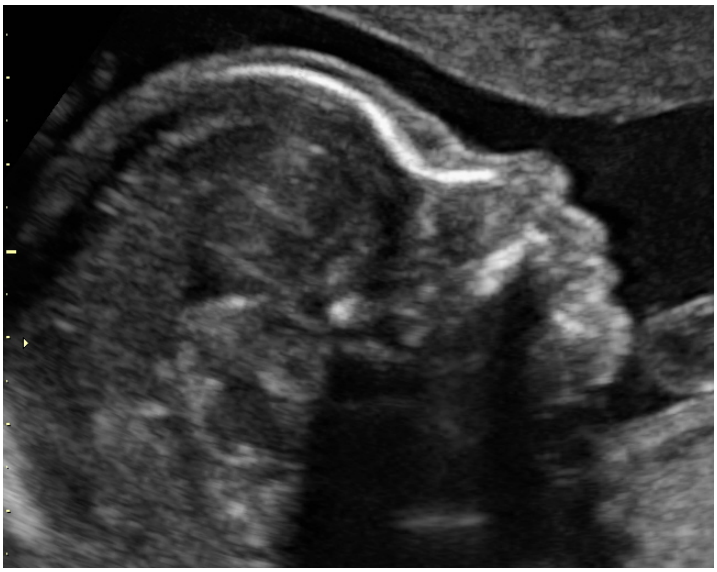


Figura 1 Osso nasale

bibliografia

1. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1327–1333.
2. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1387–1394.
3. Viora E, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Masturzo B, Martiny G, Campogrande M. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn* 2005; 25: 511–515.
4. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1229–1233.
5. 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; 21:15–18.
6. Sonek JD, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gyn*ecol 2002; 186: 139–141.

Rilevazioni biometriche

Lo studio biometrico del feto si propone tre differenti finalità:
- definizione corretta dell'età gestazionale;
- valutazione dell'accrescimento fetale in utero;
- ricerca di anomalie morfologiche.

La *determinazione dell'età gestazionale* risulta utile in tutti quei casi in cui la gestante, non fornendo dati anamnestici precisi, non è in grado di stabilire l'epoca del concepimento. Ne consegue la difficoltà pratica dell'ostetrico di stabilire l'epoca in cui il feto raggiunge la maturità e la data del parto.

La *valutazione dell'accrescimento fetale* è una delle finalità cui l'ecografia risponde con maggiore precisione, consentendo, in un periodo più precoce, lo studio della crescita strutturale e staturale e, in una fase più avanzata della gravidanza, quello ponderale. Di particolare importanza risulta, pertanto, la misurazione del diametro biparietale, della circonferenza cefalica, del femore e dell'omero. Il ritardo di crescita intrauterino simmetrico o strutturale, nel I e nel II trimestre, può sottintendere una componente malformativa. Tra le più importanti cromosomopatie responsabili di un ritardo di crescita intrauterino va ricordata la trisomia 18, nella quale si rileva anche una grave scafocefalia, e la trisomia 13 che si associa ad una spiccata microcefalia. La trisomia 21 mostra un aumento delle dimensioni del diametro biparietale e della circonferenza cranica e una riduzione dello sviluppo del femore e dell'omero[1].

La *ricerca di anomalie morfologiche* è supportata da evidenze scientifiche, secondo le quali a difetti biometrici possono associarsi alcune patologie fetali.
I parametri che si è stabilito di prendere in considerazione per lo SCA-TEST, in funzione dei dati della letteratura, sono i seguenti:
- diametro biparietale
- circonferenza cefalica
- lunghezza del femore
- lunghezza dell'omero
- rapporto DBP/femore
- rapporto DBP/omero

Le misurazioni tendono a valutare quei rapporti sensibili per i quali è stato accertato un significato predittivo, vale a dire la capacità di identificare i soggetti malati nella popolazione campionata e di confermare poi il sospetto diagnostico mediante accertamenti citogenetici; più la sensibilità (detta anche detection rate) del test è vicina al 100%, maggiore è il numero di individui affetti identificati (veri positivi)[2].
Il valore di tutti i test prenatali non invasivi deve essere rapportato all'eventualità di una successiva valutazione invasiva[3] . La letteratura internazionale è concorde nell'utilizzo di *soft sonographic markers* (lunghezza e del femore e dell'omero, foci cardiaci ecogeni, iperecogenicità delle anse intestinali, dilatazione della pelvi renale, cisti dei plessi corioidei, ecc.) da ricercare nello screening ecografico[4], in particolare quelli associabili alla sindrome di Down[5].
Lo screening del secondo trimestre si offre anche come un'integrazione di quello del primo trimestre[6], capace di migliorare la detection rate del test[7] e di diminuire la percentuale di falsi positivi[8].
La lunghezza degli arti è stata da più osservazioni scientifiche messa in relazione ad alterazioni del cariotipo, pertanto la loro rilevazione deve essere presente nei tests di screening[9].

I rapporti tra il diametro biparietale e lunghezza degli arti sono stati valutati come markers ecografici per la trisomia 21[10].

Diametro biparietale e circonferenza cefalica

Entrambi i dati biometrici rientrano nelle rilevazioni routinarie a partire dalla 14° settimana gestazionale; risultano utili nella valutazione dell'accrescimento fetale e delle patologie malconformative del cranio.

Tecnica: per il DBP si esegue la scansione trasversale dell'estremo cefalico a livello della midline , costituita dall'interfaccia delle strutture interemisferiche evidenziabili già alla 10° settimana. Si posiziona il primo caliper esternamente alla teca cranica ed il secondo esternamente ad essa perpendicolarmente alla midline.
Per la CC l'ellisse automatica generata dall'ecografo deve comprendere la parte esterna delle ossa del calvario.

Femore

La visualizzazione ecografica è realizzabile a partire dalla 12-13° settimana.

Tecnica: è necessario identificare e visualizzare accuratamente il segmento osseo, ricercando i punti di riferimento affidabili per la misurazione. Si posiziona la sonda parallelamente al rachide, in particolare al tratto sacrale, o in corrispondenza della vescica e ruotandola di 45-90°, si identifica il femore. Nel valutare la biometria si valuta l'osso nella sua maggiore estensione.

Omero

La visualizzazione ecografica è realizzabile a partire dalla 12-13° settimana e il suo valore ridotto, come valore assoluto, sembra essere più significativo di quello del femore.

La riduzione della lunghezza delle ossa lunghe, come valori assoluti, sono stati considerati come markers prenatali di trisomia 21; numerose sono le prove della bassa statura di tali individui. Le loro rilevazioni, tuttavia, se non inserite in un programma di screening più ampio, non presentano un valore significativo, non potendo differenziare tra un quadro di riduzione puramente occasionale o nutrizionale da quello conseguente ad un difetto di natura genica.

Per superare il limite dei valori assoluti delle misurazioni delle ossa lunghe, come parametri indicatori di cromosomopatie, si è ricorso ai rapporti biometrici, in particolare a quelli con il diametro biparietale.

Il **rapporto DBP/femore**, analogamente al valore biometrico delle ossa lunghe, riveste un ruolo importante se in relazione ad altri parametri. Il valore di tale rapporto si è dimostrato valido nella pratica clinica[11]. L'andamento della curva di riferimento mostra un rapporto in progressiva riduzione tra la 15° e la 19° settimana di gestazione.
Il **rapporto DBP/omero** deriva dalle evidenze scientifiche di uno studio retrospettivo, ormai storico[12] che mette in luce l'esistenza di un elevato rapporto tra testa e omero in soggetti affetti da trisomia 21.

bibliografia

1. Giorlandino C. Il difetto di crescita intrauterino, fisiologia, patologia, diagnosi e manifestazione dell'handicap. CIC Edizioni Internazionali, Roma 1993
2. Wald N, Cuckle H.Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. Br J Obstet Gynaecol. 1989 Apr;96(4):389-96.
3. Budorick NE, O'Boyle MK. Prenatal diagnosis for detection of aneuploidy: the options. Radiol Clin North Am. 2003 Jul;41(4):695-708.
4. Picklesimer AH, Moise KJ Jr, Wolfe HM. The impact of gestational age on the sonographic detection of aneuploidy. Am J Obstet Gynecol. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1243-7.
5. 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 Oct;20(10):1053-63.
6. Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. Prenat Diagn. 2004 Oct;24(10):762-6.
7. Filkins K, Koos BJ. Ultrasound and fetal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 Apr;17(2):185-95.
8. Cleary-Goldman J, Morgan MA, Malone FD, Robinson JN, D'Alton ME, Schulkin J. Screening for Down syndrome: practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists. Obstet Gynecol. 2006 Jan;107(1):11-7.
9. FitzSimmons J, Droste S, Shepard TH, Pascoe-Mason J, Chinn A, Mack LA. Long-bone growth in fetuses with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1989 Nov;161(5):1174-7.
10. Campbell WA, Vintzileos AM, Rodis JF, Ciarleglio L, Craffey A. Efficacy of the biparietal diameter/ femur length ratio to detect Down syndrome in patients with an abnormal biochemical screen. Fetal Diagn Ther. 1994 May-Jun;9(3):175-82.
11. Platt LD, Medearis AL, Carlson DE, Falk RE, DeVore GR, Horenstein J, Walla CA. Screening for Down syndrome with the femur length/biparietal diameter ratio: a new twist of the data. Am J Obstet Gynecol. 1992 Jul;167(1):124-8.
12. Rodis JF, Vintzileos AM, Fleming AD, Ciarleglio L, Nardi DA, Feeney L, Scorza WE, Campbell WA, Ingardia C. Comparison of humerus length with femur length in fetuses with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1991 Oct;165(4 Pt 1):1051-6.

Anomalie morfologiche

Nel I trimestre di gravidanza le anomalie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sono di occasionale riscontro (**anencefalia e iniencefalia**).
Nel II trimestre possono essere riscontrate alcune anomalie che, vista la precoce epoca di osservazione è impossibile, il più delle volte definire con precisione.

La ventricolomegalia[1] ha una prevalenza alla nascita di circa 1/1000 e l'etiologia non è ancora chiara.
La prevalenza dei difetti cromosomici nella ventricolomegalia fetale è di circa il 10% e le anomalie cromosomiche più frequenti sono la trisomia 21, 18, 13 e le triploidie.

La **oloprosencefalia**[2, 3.] ha una prevalenza alla nascita di circa 1/10000 nati.
L'etiologia rimane incerta: sembrerebbe in molti casi determinata da difetti genetici o cromosomici.
Nel 30% dei casi sussiste un difetto cromosomico, in genere trisomia 13 e 18.

Un riscontro ecografico frequente sono le **cisti dei plessi coroidei** [4, 5, 6, 7]**,** si risolvono nel 95% dei casi prima della 28° settimana e non hanno significato patologico. Sono associate alla Trisomia 18.
Tra le anomalie dell'anatomia cerebrale, vi sono quelle della fossa cranica posteriore, tra cui, per esempio, il **complesso di Dandy-Walker** [8, 9], uno spettro di patologie che interessano il verme cerebellare, il quarto ventricolo e la cisterna magna.
Si parla di malformazione di Dandy-Walker in presenza di completa o parziale agenesia del verme cerebellare e dilatazione della fossa cranica posteriore, di Dandy-Walker variant in presenza di parziale agenesia del verme cerebellare senza dilatazione della fossa cranica posteriore e di mega cisterna magna in presenza di verme cerebellare e quarto ventricolo normali.
La prevalenza alla nascita è di 1/ 30.000 nati. Può essere un reperto isolato o essere causato da difetti cromosomici (di solito trisomia 13, 18 e triploidie), da sindromi genetiche, infezioni congenite o agenti teratogeni.

Per quanto riguarda le **schisi faciali** [10, 11] e/o palatali, la cui diagnosi, non è particolarmente semplice, l'incidenza è di 1 ogni 800 nati. Queste anomalie morfologiche possono essere causate da fattori genetici o ambientali. La prevalenza dei difetti cromosomici di tali quadri è di circa il 20% e per la maggior parte dei casi si tratta di trisomia 18 e 13.

L'**ernia diaframmatica** [12] è una condizione di solito sporadica, in cui l'associazione con un difetto cromosomico vede una percentuale pari al 20%.

Simile alla precedente per prevalenza (1 su 4000 nati) è **l'onfalocele**[13]**,** difetto di fusione della parete addominale, di solito sporadico ma talvolta associato ad anomalie cromosomiche, come la trisomia 18 e 13.
Tra le anomalie più comuni nei casi di aneuploidie sono da annoverare le **malformazioni urinarie** [14, 15, 16, 17, 18, 19].
Il difetto cromosomico, e di conseguenza la malformazione ad esso associata, è correlato ai differenti tipi di anomalia renale. Nella idronefrosi lieve, il difetto cromosomico maggiormente coinvolto è la trisomia 21, mentre nelle idronefrosi moderate o severe, rene multicistico, agenesia renale, il difetto cromosomico coinvolto è la trisomia 13 e 18. Tuttavia l'agenesia renale mono o bilaterale, l'ipoplasia o l'ectopia sono reperti non rari.
Anomalie strutturali possono estrinsecarsi a carico degli arti ed avere diversa espressione fenotipica in base alla presenza e al tipo di difetto cromosomico.
La trisomia 18, 21, le triploidie e la sindrome di Turner sono associate all'accorciamento delle ossa lunghe. La **sindattilia** è associata con la triploidia, la **clinodattilia** con la trisomia 21, la **polidattilia** con la trisomia 13, il piede torto con la trisomia 18.

Per quanto riguarda le alterazioni dell'apparato intestinale, la maggior parte di queste non sono visibili all'epoca dello SCA TEST, mai nel I trimestre e solo occasionalmente nel II trimestre.

La **atresia esofagea** [20, 21], che ha una prevalenza alla nascita di circa 1 su 3000 nati, è una condizione sporadica, imputabile solo nel 3-4% dei casi ad un difetto cromosomico (trisomia 21). Per eseguire un a corretta diagnosi di atresia esofagea è necessaria la visualizzazione del pouch dopo le 26 settimane.

In caso di **atresia duodenale** [22, 23] si tenga presente che la prevalenza dell'atresia o della stenosi è di circa 1 su 5000 nati. Nella maggior parte si tratta di un reperto isolato, ma nel 40% dei casi si associa ad anomalie cromosomiche (Trisomia 21).

bibliografia

1. Ouahba J, Luton D, Vuillard E, Garel C, Gressens P, Blanc N, Elmaleh M, Evrard P, Oury JF. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. BJOG. 2006 Sep;113(9):1072-9.
2. Papp C, Beke A, Ban Z, Szigeti Z, Toth-Pal E, Papp Z. Prenatal diagnosis of trisomy 13: analysis of 28 cases. J Ultrasound Med. 2006 Apr;25(4):429-35.
3. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. J Ultrasound Med. 2001 Jun;20(6):655-74.
4. Bronsteen R, Lee W, Vettraino IM, Huang R, Comstock CH. Second-trimester sonography and trisomy 18: the significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands. J Ultrasound Med. 2004 Feb;23(2):241-5.
5. Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, Vergani P. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. Am J Obstet Gynecol. 2000 Apr;182(4):972-7.
6. 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 Dec;12(6):385-90.
7. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2005 Sep;193(3 Pt 1):732-8.
8. Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, Benacerraf B. The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. Prenat Diagn. 2000 Apr;20(4):328-32.
9. Blaicher W, Ulm B, Ulm MR, Hengstschläger M, Deutinger J, Bernaschek G. Dandy-Walker malformation as sonographic marker for fetal triploidy. Ultraschall Med. 2002 Apr;23(2):129-33.
10. Chen CP. Aplasia and duplication of the thumb and facial clefts associated with fetal trisomy 18. Am J Med Genet A. 2006 May 1;140(9):960-3.
11. Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 Nov;99(1):19-24.
12. Bollmann R, Kalache K, Mau H, Chaoui R, Tennstedt C. Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. Fetal Diagn Ther. 1995 Jan-Feb;10(1):52-9.
13. Groves R, Sunderajan L, Khan AR, Parikh D, Brain J, Samuel M. Congenital anomalies are commonly associated with exomphalos minor. J Pediatr Surg. 2006 Feb;41(2):358-61.
14. Oliveira EA, Cabral AC, Pereira AK, Machado IN, Diniz JS, Lana AM, Cunha LK. Outcome of fetal urinary tract anomalies associated with multiple malformations and chromosomal abnormalities. Prenat Diagn. 2001 Feb;21(2):129-34.
15. Favre R, Kohler M, Gasser B, Muller F, Nisand I. Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999 Dec;14(6):402-6.
16. Chen CP, Chern SR, Lee CC, Town DD, Chen WL, Wang W. Bilateral renal agenesis and fetal ascites in association with partial trisomy 13 and partial trisomy 16 due to a 3:1 segregation of maternal reciprocal translocation t(13;16)(q12.3; p13.2). Prenat Diagn. 1999 Aug;19(8):783-6.
17. Cocchi G, Magnani C, Morini MS, Garani GP, Milan M, Calzolari E. Urinary tract abnormalities (UTA) and associated malformations: data of the Emilia-Romagna Registry. IMER Group. Emilia-Romagna Registry on Congenital Malformations. Eur J Epidemiol. 1996 Oct;12(5):493-7.
18. Bornstein E, Barnhard Y, Donnenfeld A, Ferber A, Divon MY. Fetal pyelectasis: does fetal gender modify the risk of major trisomies? Obstet Gynecol. 2006 Apr;107(4):877-9.
19. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C; EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. Eur J Med Genet. 2005 Apr-Jun;48(2):131-44.
20. Smilari P, La Spina M, Salvo V, Romeo MG, Sanges G. Esophageal atresia and malformative association. Clinical contribution. Minerva Pediatr. 2005 Oct;57(5):289-96.
21. Heinen FL, Vallone P, Elmo G. Esophageal diverticulum in an infant with Down's syndrome and type III esophageal atresia. J Pediatr Surg. 2003 Apr;38(4):E9.
22. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Major congenital malformations in Down syndrome. Am J Med Genet. 1997 Nov 28;73(1):91-2.
23. Pameijer CR, Hubbard AM, Coleman B, Flake AW. Combined pure esophageal atresia, duodenal atresia, biliary atresia, and pancreatic ductal atresia: prenatal diagnostic features and review of the literature. J Pediatr Surg. 2000 May;35(5):745-7.

Rilevazioni biochimiche

Tra i test biochimici del II trimestre, il TriTest è sicuramente il più diffuso. Si esegue su un campione di siero materno prelevato in un periodo compreso tra la 15^{a} e la 17^{a} settimana di gestazione. Il TriTest valuta tre parametri ormonali (Tabella 1): l'alfafetoproteina (AFP), la Beta gonadotropina corionica (Beta-hCG) e l'estriolo non coniugato (µE3)[1].
L'analisi combinata e computerizzata dei tre parametri ormonali sopra citati insieme all'età materna, consente di quantificare il rischio di Sindrome di Down. Il valore dell'AFP, considerato singolarmente, permette di identificare le patologie relative ai difetti di chiusura del tubo neurale (NTD).
L'elaborazione di tutti questi dati fornisce un numero, che corrisponde al risultato del TriTest, che esprime la probabilità che ha la gestante di avere un figlio affetto dalla Sindrome di Down (es. 1:650). Il Tritest di conseguenza non dà alcuna certezza, ma permette di identificare quelle donne che sarebbe più opportuno sottoporre a diagnosi prenatale invasiva.
E' necessario ricordare che il TriTest ha una detection rate dell' 81% della sindrome di Down con una percentuale di fasi positivi del 6,9%[2]. (Tabella 2).

Il triplo-test, cosi come duo-test nel primo trimestre e la translucenza nucale presa singolarmente non sono raccomandati in termini di efficacia e sicurezza come esame di screening[2]. Questi esami utilizzando, infatti, lo stesso cut-off di rischio, presentano una sensibilità minore rispetto ad altri test. Inoltre, a parità di sensibilità o detection rate (cioè di percentuale di donne con feto affetto che risultano positive al test), presentano un più alto tasso di falsi positivi [1,3-5]. In pratica, un numero maggiore di donne verrebbe sottoposta ad un test invasivo di amniocentesi senza aumentare la proporzione di feti con sindrome di Down identificati, incrementando, invece, il numero di feti sani persi per le procedure invasive intraprese.

settimana di gestazione	AFP Mediana (IU/l)	HCG Mediana (IU/l)	µE3 Mediana (ng/ml)
14	**21,30**	**38,30**	**1,80**
15	**25,80**	**31,30**	**2,24**
16	**30,20**	**27,45**	**2,92**
17	**34,60**	**21,90**	**3,85**
18	**38,10**	**17,80**	**4,90**
19	**48,50**	**18,30**	**5,82**
20	**59,20**	**16,50**	**7,40**
21	**59,60**	**27,20**	**7,22**
22	**59,25**	**10,26**	**6,89**

Tabella 1 Analiti del II trimestre

Tabella I - Efficacia dei test di screening per la S. di Down con cut-off di rischio 1:250				
Età materna associata a:	**DR (%)**	**Falsi positivi (%)**	**OAPR**	**FDD/FP**
Test integrato	90	2.8	1:14	9.0
Test sierologico	88	3.4	1:20	6.2
Quadruplo	84	5.7	1:30	4.2
Test combinato	83	5.0	1:27	4.7
Triplo test	81	6.9	1:38	3.3

LEGENDA:

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

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

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

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

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

Tabella 2 Efficacia dei test di screening per la Sindrome di Down con un cut-off di rischio di 1:250. Tratta da "Linee guida sullo screening prenatale delle aneuploidie fetali"

bibliografia

1. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC . Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol Surv. 1998 Jun;53(6):369-76.
2. Linee guida sullo screening prenatale delle aneuploidie fetali della Società Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno Fetale. Ottobre 2006 . www.pnlg.it
3. RCOG. Antenatal screening of Down syndrome. London: RCOG; 2003
4. Ritchie K et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Health Technology Assessment Report 5. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004
5. UK National Screening Committee. National Down syndrome screening programme for England. London: UK NSC; 2003

Screening I & II trimestre

Lo screening del secondo trimestre si offre anche come un'integrazione di quello del primo trimestre[1], capace di migliorare la detection rate del test[2] e di diminuire la percentuale di falsi positivi[3].
A partire dagli anni '90 alcuni autori, tra i quali Snijders, Vintzileos, Benacerraf, hanno proposto vari sistemi volti a razionalizzare i più noti marker ecografici al fine di aumentare la sensibilità dei dell'esame stesso. Snijders, ad esempio, ha proposto di moltiplicare ogni marker individuato ecograficamente per uno specifico fattore da applicare al rischio di base della gestante. Vintzileos, ha proposto di associare eventuali anomalie fetali con la plica nucale, la pielectasia e l'omero corto. Benacerraf, invece, ha sviluppato un sistema a punteggio per ogni anomalia individuata durante l'indagine ecografica. Al momento attuale i dati della letteratura non sono comunque omogenei. Esistono diverse spiegazioni a ciò, tra queste ad esempio il fatto che i criteri per la diagnosi dei marker non sono standardizzati, l'epoca gestazionale e le popolazioni esaminate non sono omogenee ed infine sicuramente le strumentazioni scientifiche e lo standard degli operatori hanno subito importanti cambiamenti.
In questo contesto, lo SCA-TEST permette di eseguire uno screening razionale di tipo sequenziale che coinvolge lo studio ecografico del I e II trimestre, integrandolo con lo screening biochimico del I e II trimestre da applicare al rischio di base della donna presa in esame. Per il momento, alla luce dei dati in possesso, in presenza di un marker di anomalia cromosomica, rimane consigliabile l'esecuzione di un'ecografia fetale di II livello con eventuale ecocardiografia fetale ed un attento counselling genetico alla coppia.

bibliografia

1. Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. Prenat Diagn. 2004 Oct;24(10):762-6.
2. Filkins K, Koos BJ. Ultrasound and fetal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 Apr;17(2):185-95.
3. Cleary-Goldman J, Morgan MA, Malone FD, Robinson JN, D'Alton ME, Schulkin J. Screening for Down syndrome: practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists. Obstet Gynecol. 2006 Jan;107(1):11-7.

Sommario

SCA-TEST® 1
Cos'è lo SCA-TEST 3
Autori 4
Guida rapida all'uso 5
Introduzione 6
Requisiti di sistema 7
Installazione 8
Primo avvio 9
Wizard - Configurazione automatica 10
wizard 11
inserimento codice 12
inserimento certificato ROA 13
seleziona certificato 14
inserimento PIN 15
richiesta di attivazione 16
attivazione della licenza 17
Configurazione manuale 19
Intestazione della licenza 20
Invio richiesta di attivazione 21
Attivazione della licenza 23
Attivazione dell'utente 25
Guida rapida all'uso 28
Nuovo paziente 29
Cerca paziente già inserito 30
Nuovo esame 32
Screening del I trimestre 35
Visualizzazione risultati & stampa referto 37
dati I trimestre 38
Screening del II trimestre 39
Visualizzazione risultati & stampa referto 41
Screening I e II trimestre 42
Visualizzazione risultati & stampa referto 43
Registro Sca-Test 44
Follow-up 46
Audit 47
Note tecniche 48
Introduzione 51
bibliografia 54
Datazione della gravidanza 56
bibliografia 57
Screening I trimestre 59
bibliografia 61
CRL 62
Tecnica di misurazione 63
Translucenza nucale 65
Tecnica di misurazione 68
bibliografia 70
Osso nasale 71
Tecnica di misurazione 72

bibliografia 73
Rigurgito della tricuspide 74
Tecnica di misurazione 76
bibliografia 77
Primo calcolo del rischio 78
Rilevazioni biochimiche 79
Secondo calcolo del rischio 81
Aspetti critici del I trimestre 82
Screening II trimestre 83
bibliografia 86
Rilevazioni morfologiche 87
Plica nucale 88
Tecnica di misurazione 89
bibliografia 91
Intestino iperecogeno 92
Tecnica di misurazione 93
bibliografia 94
Foci cardiaci 95
Tecnica di misurazione 96
bibliografia 97
Difetti interventricolari 98
Tecnica di misurazione 99
bibliografia 101
Versamento pericardico 102
Tecnica di misurazione 103
bibliografia 106
Rigurgito della tricuspide 107
Tecnica di misurazione 108
bibliografia 109
Sproporzione cardiaca dx/sin 110
Tecnica di misurazione 111
bibliografia 114
Pielectasia 115
Tecnica di misurazione 116
bibliografia 117
Osso nasale 118
Tecnica di misurazione 119
bibliografia 120
Rilevazioni biometriche 121
bibliografia 123
Anomalie morfologiche 124
bibliografia 126
Rilevazioni biochimiche 128
bibliografia 130
Screening I & II trimestre 131
bibliografia 132