

Screening combinato del primo trimestre di gravidanza per l'individuazione delle aneuploidie fetali in donne di età superiore ai 35 anni

I. GIUDICE, A. GAROZZO, A. FAMÀ, A.M. BELLIA, M. CARUSO, M. PANELLA, A.S. GULISANO

RIASSUNTO: Screening combinato del primo trimestre di gravidanza per l'individuazione delle aneuploidie fetali in donne di età superiore ai 35 anni.

I. GIUDICE, A. GAROZZO, A. FAMÀ, A.M. BELLIA, M. CARUSO, M. PANELLA, A.S. GULISANO

Premessa: recenti studi (Geipel, 2007 [1]) hanno evidenziato che, mediante screening combinato del primo trimestre, è possibile ridurre il numero degli esami invasivi in donne di età ≥ 35 anni ottenendo il corretto riconoscimento precoce dei feti patologici. Abbiamo voluto valutare se tali risultati sono sovrapponibili anche nella nostra popolazione.

Materiali e metodi: è stato condotto uno studio retrospettivo su donne di età > 35 anni sottoposte a screening combinato nel triennio 2005-2007. Previa consulenza genetica, l'indice di rischio è stato calcolato tenendo in considerazione l'età materna, la misura della NT, i marcatori biochimici; la villocentesi o l'amniocentesi è stata offerta alle pazienti con rischio superiore al cut-off (1:300). Infine abbiamo preso in considerazione gli esiti delle villocentesi effettuate per la determinazione del cariotipo fetale a motivo dell'età materna avanzata nello stesso periodo.

Risultati: sono state sottoposte a screening del primo trimestre 122 gravide. Hanno ottenuto un risultato dello screening ad alto rischio 15 gravide (12,29%). Per mezzo dello studio del cariotipo fetale sono stati riconosciuti due cariotipi patologici; dal follow-up neonatale successivo non è emerso alcun falso negativo, fatto salvo per 19 gravide che non è stato possibile ricontattare.

Discussione: lo screening combinato ha riconosciuto il 100% dei cariotipi aneuploidi con una percentuale di falsi positivi pari a 10,83%. Nelle donne di età uguale o superiore a 35 anni che hanno eseguito una villocentesi in un caso (2,63% dei prelievi eseguiti) si è verificato un aborto spontaneo dopo venti giorni.

Conclusioni: lo screening rappresenta una metodica dotata di elevata sensibilità anche nelle donne di età avanzata e che riduce significativamente il rischio abortivo degli esami invasivi.

SUMMARY: First trimester combined screening for fetal aneuploidy in ≥ 35 years old pregnant.

I. GIUDICE, A. GAROZZO, A. FAMÀ, A.M. BELLIA, M. CARUSO, M. PANELLA, A.S. GULISANO

Recently: some studies (Geipel, 2007 [1]) have shown that the number of invasive tests in women of ≥ 35 years could be reduced, obtaining early identification of the pathological fetuses through combined screening of the first trimester. We wanted to assess if these results were the same in our population.

Materials and methods: A retrospective study was conducted on women of ≥ 35 years undergoing combined screening between 2005 and 2007. After genetic counselling, risk was calculated considering maternal age, the NT measurement, biochemical markers. Villocentesis or amniocentesis were offered to patients with risk higher than 1:300. Finally, we considered the results of villocentesis conducted to determine the fetal karyotype in advanced maternal age during the same period.

Results: We had subjected 122 pregnant women to combined screening; 15 pregnant women (12.29%) obtained a high-risk result. Through the study of fetal karyotype, two abnormal karyotypes were found, neonatal follow-up did not reveal any false negatives, except for 19 pregnant women lost to follow-up.

Discussion: The combined screening therefore has been recognized 100% of aneuploidy karyotypes with a percentage of false positives equal to 10.83%. About women ≥ 35 years who have performed a villocentesis, in one case (2.63% of the levies made) in our experience a miscarriage occurred after twenty days.

Conclusions: Screening is a technique with high sensitivity in advanced maternal age women and that significantly reduces the risk of miscarriage after invasive examinations.

KEY WORDS: Screening combinato - Età materna avanzata - Translucenza nucale - PAPP-A - Free β -hCG - Amniocentesi - Villocentesi. Combined prenatal screening - Advanced maternal age - Nucleal translucency - PAPP-A - Free β -hCG - Amniocentesis - Villocentesis.

Premessa

Gli screening prenatali sono test ideati al fine di individuare nell'ambito di una popolazione di gravide a basso rischio di età inferiore ai 35 anni, quelle potenzialmente portatrici di un feto affetto da aneuploidia.

Nel 1992 Nicolaides (4) propose quale marker di patologia del cariotipo la misurazione della translucenza nucale. Oggi si è giunti alla elaborazione di un sistema combinato che associa al dato età materna, il parametro sonografico e quello sierologico nel periodo compreso tra la 11^a e la 13^{a+6} settimana di gestazione, ottenendo un metodo dotato di buona sensibilità e specificità.

Recentemente Geipel e coll. (2007) (1) hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo su donne di età superiore ai 35 anni, che hanno scelto di effettuare lo screening del primo trimestre in prima istanza. Dalle conclusioni emerge, data l'elevata sensibilità dell'esame, una progressiva diffusione dello screening combinato fra le donne di età avanzata e quindi la possibilità di ridurre significativamente il numero di esami invasivi.

Alla luce di quanto detto da Geipel, abbiamo voluto valutare, se tali risultati sono sovrapponibili anche nella nostra popolazione; pertanto abbiamo condotto uno studio su gravide di età uguale o superiore a 35 anni per verificare se il numero di esami invasivi veniva significativamente ridotto non rinunciando all'individuazione dei casi patologici.

Materiali e metodi

La ricerca delle gravidanze a rischio elevato per aneuploidia è stata effettuata, previa consulenza genetica ed acquisizione del consenso informato, mediante la valutazione dei tre marcatori del primo trimestre di gravidanza (NT, free- hCG e PAPP-A) rispettando gli standard della *Fetal Medicine Foundation* di Londra.

Il calcolo dell'indice di rischio è stato effettuato dopo aver ottenuto dai valori assoluti i multipli della media o MoM, mediante un software che segue lo specifico protocollo della FMF e dalla stessa verificato, conosciuto come FMF *'The 11-13⁺⁶ Week Scan' software*. Alle donne che hanno ottenuto un indice di rischio superiore al cut-off, posto a 1:300, è stato offerto lo studio del cariotipo fetale.

Abbiamo anche considerato l'esito neonatale nelle donne con indice di rischio inferiore al cut-off per individuare possibili falsi negativi. Il follow-up è stato eseguito contattando telefonicamente le pazienti.

Infine, abbiamo valutato gli esiti delle gravidanze di un gruppo di donne di età uguale o superiore ai 35

anni che hanno scelto come prima istanza la diagnosi invasiva mediante villocentesi.

Risultati

Tra gennaio 2005 e dicembre 2007 presso l'U.O.C. di Diagnosi Prenatale dell'Ospedale Universitario Vittorio Emanuele di Catania, 122 gravide di età compresa tra i 35 ed i 46 anni (media 36, 3 anni) hanno eseguito lo screening del primo trimestre. Sono state escluse dallo studio le gravidanze multiple (2 casi).

Nel gruppo di donne di età uguale o superiore a 35 anni l'esito dello screening è stato positivo in 15 casi (12,29% del totale); in tale gruppo 3 gravide con screening positivo hanno rifiutato l'esame invasivo e sono state perse al follow-up. Nelle rimanenti 12 donne si è proceduto successivamente allo studio del cariotipo fetale tramite villocentesi oppure amniocentesi. In 10 casi il cariotipo era normale, in una il cariotipo ha dato esito 45, X0 ed in una 47, XY +21 (1,63 % del totale delle gravide di età avanzata portatore di feto aneuploide).

Lo studio analitico dei 3 marcatori consente di notare che i valori della translucenza nucale erano superiori al 95% in 4 feti. Di questi due avevano un cariotipo patologico. Il terzo, con valore superiore al 99% (7.2 mm), fa riferimento ad un feto che, pur avendo un cariotipo normale, era affetto dalla Sindrome di Cornelia De Lange (associata a malformazione cardiaca), mentre il quarto fa parte delle gravide perse al follow-up neonatale. L'outcome neonatale dei feti con screening positivo e cariotipo euploide è stato favorevole in 9 casi.

Nel gruppo di donne con età avanzata e screening negativo, tra le quali 19 perse al follow-up (17,75%), è stato riscontrato un caso di ernia inguinale. Alla nascita non è stata riconosciuta alcuna aneuploidia.

Infine abbiamo studiato l'esito delle villocentesi eseguite in prima istanza per età materna avanzata (età ≥ 35 anni) dal gennaio 2005 al dicembre 2007. Sono stati eseguiti 38 prelievi in donne di età compresa tra 35 e 45 anni. In 33 feti il cariotipo era normale ed in 5 casi aneuploide (13,15%): 3 feti per trisomia 21 e 2 casi di mosaicismismo a due linee cellulari (in un caso una linea normale, l'altra a 47 cromosomi con trisomia 18; nel secondo caso una linea normale, l'altra a 47 cromosomi con trisomia 21). Al follow-up successivo sono stati registrati un caso di aborto entro 4 settimane dal prelievo fetale (2,63%) e 2 casi di morte fetale oltre la 20^a settimana (5,26%).

Riportiamo nella Tabella 1 i risultati dello screening combinato effettuato in donne di età uguale o superiore a 35 anni e gli esiti della villocentesi.

In tale tabella comparativa emerge la più alta inci-

TABELLA 1 - RISULTATO DELLO SCREENING COMBINATO NEL GRUPPO DI STUDIO, IN QUELLO DI CONTROLLO E NELLE GRAVIDE SOTTOPOSTE A VILLOCENTESI.

	Donne sottoposte a screening	Donne sottoposte a villocentesi
Numero	122	38
Screening positivi	15 (12,29%)	
Screening negativi	107	
Cariotipo aneuploide	2 (1,63%)	5 (13,15%)
Falsi positivi	13 (10,83%)	
Falsi negativi	0	
Sensibilità	100%	
Specificità	89,16%	
Esito sfavorevole		
• Aborto entro 4 settimane	0	1
• morte fetale	0	2

denza di esiti sfavorevoli nelle donne sottoposte in prima istanza a prelievo di villi coriali, rispetto alle donne di pari età che hanno eseguito lo screening combinato.

Discussione

Dai nostri dati è emerso che la sensibilità dello screening nella coorte delle donne di età uguale o superiore ai 35 anni è stata del 100%; i due cariotipi aneuploidi sono stati puntualmente evidenziati come ad alto rischio ed al follow-up neonatale non sono risultati falsi negativi. In tale gruppo l'incidenza dei falsi positivi è stata del 10,83%; con una specificità dell'89,16%. Il valore predittivo positivo è stato del 13,33%, mentre il valore predittivo negativo è stato pari al 100%.

Da segnalare che il follow-up neonatale in questo gruppo, ha evidenziato un neonato affetto da Sindrome di Cornelia De Lange (rara patologia malformativa la cui patogenesi è ancora sconosciuta) che aveva sviluppato nel primo trimestre una NT superiore al 99°, pari a 7.2 mm, probabilmente dovuta alla malformazione cardiaca diagnosticata alla successiva ecocardiografia fetale. In tale gravidanza il valore della PAPP-A era pari a 1.1 UI/ml, 0.39 MoM, così come osservato da Westergaard che, nel 2001 (7), aveva evidenziato nei feti affetti da tale patologia valori di tale analita significativamente ridotti.

Nel gruppo di gestanti con età superiore ai 35 anni sottoposte in prima istanza a villocentesi va sottolinea-

to che l'incidenza delle perdite fetali risulta significativamente superiore rispetto a quella riscontrata tra le gestanti sottoposte a villocentesi o amniocentesi a causa di screening positivo, anche se deve essere evidenziato il fatto che i campioni studiati non sono omogenei, né statisticamente validi.

Conclusioni

Dal confronto dei risultati ottenuti nei due gruppi di studio è possibile trarre alcune conclusioni. Innanzitutto lo screening combinato del primo trimestre costituisce una metodica valida, semplice ed economica e che ha consentito, nel nostro campione, di riconoscere tutti i casi patologici. Il ridotto numero di gestanti può spiegare la più alta sensibilità dello screening combinato nel nostro campione (100%) rispetto a quella riferita in letteratura e che è pari all'85-94%. Emerge, inoltre, una percentuale di risultati falsamente positivi (10,83%) superiore a quella riscontrata in altri studi (Kagan, 2008) (2); a tal proposito Spencer e coll. (2001) (6) hanno sottolineato che, come per lo screening del secondo trimestre, anche nello screening combinato la sensibilità e la specificità variano considerevolmente con l'età materna.

In secondo luogo, lo screening, pur avendo un valore predittivo positivo contenuto (13,33%), ha comunque evitato l'esecuzione di 107 esami invasivi (87,70%) su gravidanze fisiologiche a rischio per l'età materna. In effetti, i nostri dati mostrano che anche il parametro età materna avanzata considerato singolarmente come indicazione alla villocentesi ha un valore predittivo positivo molto basso (13, 15%), sicuramente a causa del ridotto numero di gestanti studiato.

Infine, dal confronto degli esiti sfavorevoli nel gruppo di studio e del gruppo di controllo, possiamo affermare che lo screening combinato ha azzerato, nel nostro campione, il numero delle perdite fetali da villocentesi o amniocentesi, mentre è stato segnalato un caso di aborto entro 4 settimane tra le donne di età avanzata sottoposte a villocentesi.

Possiamo concludere che lo screening combinato per le donne di età avanzata risulta dai nostri dati, pur se contenuti, una metodica dotata di alta sensibilità; come già osservato da Geipel sulla popolazione tedesca. L'utilizzo di tale metodica ha permesso nella nostra esperienza di ridurre significativamente il numero di esami invasivi e, contemporaneamente, di ottenere una più precoce diagnosi di feto aneuploide.

Bibliografia

1. GEIPEL A, DAISS T, KATALINIC A, GERMER U, KOHN T, KRAPP M, GEMBRUCH U, BERG C. *Changing attitudes towards non-invasive aneuploidy screening at advanced maternal age in German tertiary care center.* *Ultraschall Med* 2007; 28: 67-70.
2. KAGAN KO, WRIGHT D, BAKER A, SAHOTA D, NICOLAIDES KH. *Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A.* *Ultrasound Obstet Gynecology* 2008; 31-36: 618-624.
3. MULLER F, BUSSIERES L. *Maternal serum markers for fetal trisomy 21 screening.* *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996; 65: 3-6.
4. NICOLAIDES KH, AZAR G, BYRNE D. *Fetal nuchal translucency : ultrasound screening for chromosomal defect in the first trimester of pregnancy.* *British Medical Journal* 1992; 304: 867-869.
5. REYNOLDS TM, NIX AB, DUNSTAN FD, DAWSON AJ. *Age specific detection and false-positive rates: an aid to counselling in Down's Syndrome risk screening.* *Obstetrics & Gynaecology* 1993; 81: 447-450.
6. SPENCER K. *Age related detection and false positive rates when screening for Down's Syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum free β hCG and PAPP-A.* *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108: 1043-1046.
7. WESTERGAARD JG, CHEMNITZ J, TEISNER B, POULSEN HK, IPSEN L, BECK B, CRUDZINSKAS JG. *Pregnancy-associated plasma protein A: a possible marker in the classification and prenatal diagnosis of Cornelia de Lange syndrome.* *Prenat diagn* 1983; 3: 225-32.

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI