

# LO SCREENING DELLA TRANSLUCENZA NUCALE FETALE: I RISULTATI E LA CORRETTA COMUNICAZIONE DEL TEST

Lorenza Driul, Fabio Springolo, Alberto Rossi, Angelo Calcagno, Simona Contardo, Monica Della Martina, Ilaria Pezzani, David Pontello, Mina Di Stefano, Diego Marchesoni.

Clinica di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Udine

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Diego Marchesoni,  
Clinica di Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Scienze chirurgiche  
Piazzale S.Maria della Misericordia - 33100 Udine,  
tel: +39 432 559635; fax: +39 432 559641; e-mail: diego.marchesoni@dsc.uniud.it

## ABSTRACT

Chromosomal abnormalities are leading causes of perinatal death and childhood handicap. Fetal nuchal translucency (NT) measurement has been largely considered an ultrasound marker and screening test to early detect chromosomal defects.

The aim of this study was to evaluate increased fetal NT in terms of sensibility and specificity and to determine whether its use in association with maternal serum free Beta-HCG and PAPP-A improves screening test accuracy. After informed questionnaire was provided to all patients, we tried to verify if all information about screening procedures had been well understood. Considering detection of trisomy 21 and 18 pregnancies, fetal NT measurement has been associated with a detection rate of 90.9 % for a false positive rate of 4.7%. We also found, similarly to other studies, that the optimal risk cut-off of 1:300 is associated with the best rates of sensibility and the lowest reduction of specificity.

Analyzing the answers given from all patients to the provided questionnaire, we discovered that fetal NT measurement has been well accepted by all patients and that 93 % of them would like to repeat it in case of future pregnancies.

**Key words:** *Nuchal translucency, screening, counseling*

## RIASSUNTO

Le anomalie cromosomiche sono la causa principale di mortalità perinatale e di handicap neonatale. Un valido marker ecografico per lo screening delle aneuploidie è l'incremento dello spessore della translucenza nucale.

Lo scopo di questo studio condotto presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia dell'Università degli Studi di Udine è stato quello di verificare la sensibilità e specificità della translucenza nucale sulla nostra popolazione di gravide non selezionate, valutare se l'associazione del dosaggio biochimico del free beta HCG e del PAPP-A incrementa la sensibilità dello screening e determinare se le informazioni ricevute sul test erano state correttamente comprese dalle nostre pazienti. La sensibilità della misurazione della translucenza nucale nell'identificazione dei casi con trisomia 21 e 18 è risultata pari al 90.9 % con il 4.8 % di falsi positivi.

Confrontando i diversi cut-off di riferimento anche dai nostri dati risulta che il cut-off di rischio pari a 1:300 è quello che presenta le migliori caratteristiche in termini di sensibilità del test a scapito di una minima riduzione della specificità.

Dal questionario proposto emerge l'alto gradimento del test da parte delle nostre pazienti e che il 93 % di loro lo ripeterebbe in una successiva gravidanza o lo consiglierebbe ad un'amica o parente.

**Parole chiave:** *translucenza nucale, screening, comunicazione*

## INTRODUZIONE

La diagnosi prenatale di certezza delle anomalie cromosomiche si basa sullo studio del cariotipo fetale tramite tecniche invasive, costose e non prive di rischi (1). Le tecniche di diagnosi prenatale invasive, accanto ad un'elevata accuratezza diagnostica, sono gravate da una frequenza di abortività legata alla procedura stimata intorno all'1%, uguale per entrambe le metodiche (2). Diversi studi (3, 4) hanno dimostrato che, sottoponendo a villocentesi o amniocentesi donne gravide con età superiore a 35 anni, si individuano solo il 30% dei feti affetti da trisomia 21. Da ciò si deduce che il 70% dei feti portatori di questa sindrome è concepito da pazienti con età inferiore ai 35 anni. La ricerca di un test di

screening per anomalie cromosomiche, a basso costo, privo di rischi e proponibile a tutte le donne in epoca precoce di gravidanza, ha portato alla diffusione della misurazione della translucenza nucale tra le 11 e le 14 settimane di gestazione (5).

Questa misura è rappresentata da un sottile spazio, a contenuto sierico, che si estende dall'occipite fetale lungo tutta la parete posteriore del collo, fino alla parte superiore del torace (6). Le cause dell'accumulo di fluido nella regione nucale fetale non sono note, ma potrebbero essere coinvolte anomalie del cuore e dei grossi vasi, insufficienza cardiaca, anomalie o ritardo sviluppo dei vasi linfatici, anomalie di composizione del connettivo o anomalie del torace, che determinano un aumento della pressione a carico del sistema venoso del collo (7). E' solo dal 1992 in

poi che la misurazione ecografica della Translucenza Nucale (NT o Nuchal Translucency) è stata standardizzata e proposta per lo screening della trisomia 21 dalla Fetal Medicine Foundation (FMF) di Londra. Un elemento importante per lo screening effettuato mediante misurazione della Translucenza Nucale è la tecnica utilizzata, che garantisce la riproducibilità dei risultati in centri diversi. In Italia le prime esperienze con la Translucenza Nucale risalgono al 1995 e numerosi centri come il Nostro hanno sviluppato una propria esperienza in collaborazione con la Fetal Medicine Foundation (FMF) di Londra.

Lo studio al momento più importante, multicentrico, condotto su oltre 100.000 feti, ha evidenziato che, con l'utilizzo della translucenza nucale in associazione con l'età materna, la sensibilità della tecnica per l'identificazione dei casi di trisomia 21, assumendo una soglia di rischio di 1 su 300, era dell'82%, con l'8% falsi positivi (8). Sono numerose le esperienze, insieme anche alla Nostra, che hanno valutato il test della NT in associazione con markers biochimici.

L'associazione della misurazione ecografia della NT con il dosaggio di alcuni markers nel siero materno (PAPP-A e free beta-hCG), ha ottenuto un miglioramento dell'accuratezza del test, con un significativo aumento della sensibilità (90%) per il 5% di falsi positivi (9).

La Clinica di Ostetricia e Ginecologia di Udine è stato tra i primi centri in Friuli Venezia Giulia che ha introdotto la misurazione della NT nella pratica clinica per lo screening della trisomia 21, secondo la tecnica della FMF di Londra, dal luglio 1999.

In relazione alla esperienza maturata in questi anni abbiamo valutato i dati raccolti presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia dell'Università degli Studi di Udine con un triplice scopo:

-verificare la sensibilità e specificità della translucenza nucale come marcatore di aneuploidie fetali sulla nostra popolazione di gravide non selezionate;

-verificare se l'associazione del dosaggio biochimico del free beta HCG e del PAPP-A incrementa anche nella nostra popolazione la sensibilità dello screening;

-abbiamo infine sottoposto un questionario ad alcune pazienti che hanno eseguito il test al fine di valutare se le informazioni ricevute erano state correttamente comprese, se il test era stato da loro compreso e se l'indagine era stata a loro parere utile nel corso della gravidanza.

## MATERIALI E METODI

Presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia di Udine dall'Aprile 1999 all'Agosto 2002 sono state eseguite, da 4 ecografisti abilitati dalla Fetal Medicine Foundation, 1301 translucenze nuchali. Abbiamo ottenuto dati di follow-up relativi a 1270 gravidanze.

Sono stati valutati gli outcome fetali (aborto, morte intrauterina, anomalie cromosomiche, malformazioni morfologiche). Non è stato possibile conoscere l'outcome di 31 pazienti che hanno partorito in altre strutture e di quelle non raggiungibili telefonicamente. L'ecografia è stata eseguita per via addominale con sonda 3.5 MHz con un ecografo Acuson 512 Sequoia, Mountain View, CA USA; il tempo medio dell'esecuzione dell'esame è sempre stato non inferiore ai 10 minuti. La settimana gestazionale è stata calcolata utilizzando da data dell'ultima mestruazione ed è stata confermata ecograficamente tramite la lunghezza vertice-sacro (CRL) ed il diametro biparietale. La misurazione della translucenza nucale è stata effettuata in accordo con i criteri della Fetal Medicine Foundation: buona sezione saggittale del feto, posizione neutrale del feto, CRL che deve essere compreso tra 45 e 84 mm, età gestazionale compresa tra 11 e 13 settimane+6giorni, ingrandimento del feto che occupi 3/4 dell'immagine, distinzione della cute fetale dall'ammio, spessore massimo tra la cute e i tessuti molli che rivestono la colonna

**Figura 1: Questionario proposto alle pazienti che hanno eseguito il test.**

1. Chi le ha consigliato di eseguire la translucenza nucale?
2. Le sembra di aver ricevuto un'adeguata informazione prima dell'esecuzione dell'esame?
3. Ha ricevuto un'adeguata informazione sull'esito dell'esame effettuato?
4. Ricorda di che tipo di esame si tratta?
5. E' stato utile nel percorso della gravidanza?
6. Qual è il suo giudizio sull'esame eseguito?
7. Ripeterebbe l'esame o lo consiglierebbe ad una parente o amica?

cervicale ponendo i calibri in linea. Sono stati valutati gli outcome fetali delle gravidanze di pazienti che hanno eseguito il test e quindi valutato la sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo del test utilizzando un cut-off di rischio dopo il test > 1:300. Abbiamo poi confrontato le caratteristiche del test utilizzando altri 3 diversi cut-off: rischio>1:250, NT>2.5mm, rischio dopo il test superiore al rischio di base legato all'età materna.

Dall'Aprile 2001, periodo in cui abbiamo iniziato a proporre alle pazienti il test combinato translucenza nucale e prelievo biochimico di free beta HCG e PAPP-A, ad agosto 2002, sono stati eseguiti 265 test combinati. Abbiamo quindi valutato gli outcome fetali delle gravidanze delle donne sottoposte a test combinato.

Infine, con lo scopo di comprendere quanto il test della translucenza nucale possa essere stato gradito dalla paziente, abbiamo proposto un questionario (Figura 1) telefonico nel corso dell'ultimo aggiornamento degli outcome fetali e 520 pazienti hanno accettato di rispondere al questionario.

## RISULTATI

Delle 1270 gravidanze delle quali siamo riusciti ad ottenere l'outcome il 22.4% era rappresentato da pazienti di età superiore o uguale a 35 anni. Nel periodo di studio sono state esaminate 26 gravidanze gemellari.

Il 21.6% (n=275) delle pazienti è stato sottoposto ad indagine di diagnosi prenatale invasiva e di queste il 61.8% aveva un'età superiore o uguale a 35 anni.

Nel corso del periodo in esame, tra le pazienti studiate, si sono verificati 14 casi di anomalia cromosomica ed in particolare 9 trisomie 21, 2 trisomie 18, 2 Klinefelter e 1 triploidia. L'età media dei casi con anomalie cromosomiche era di 38.2 anni. E' risultato positivo al test il 64.2% dei casi, ma considerando solo la trisomia 21 e 18, l'81% dei casi. Lo spessore medio della translucenza nucale è risultato di 2.6 mm. Il 57.1% dei casi presentava una translucenza superiore o uguale a 2.5 mm ma, sempre considerando la trisomia 21 e 18, il 72.7% dei casi presentava una translucenza nucale superiore o uguale a 2.5 mm. Per ciò che riguarda l'outcome, ad eccezione di 2 casi, le pazienti hanno scelto l'aborto secondo l'articolo 6 legge 194/78.

La sensibilità della misurazione della translucenza nucale nell'identificazione dei casi con trisomia 21 e 18 è risultata pari al 90.9 % con il 4.8 % di falsi positivi. I risultati ottenuti sulla nostra popolazione sono sovrapponibili a quelli pubblicati dalla Fetal Medicine Foundation.

In Tabella I vengono riportati i risultati che confrontano 3 diversi cut-

off, ovvero un rischio  $>1:250$ ,  $NT>2.5$  mm e rischio per età inferiore al rischio calcolato dopo il test.

Dai nostri dati emerge che il cut-off utilizzato, con un rischio dopo il test  $>1:300$ , ha le caratteristiche migliori in termini di sensibilità, per cui il test ha individuato il maggior numero di gravidanze realmente affette da trisomia 21.

Nello stesso periodo di studio 265 pazienti hanno eseguito un test combinato con translucenza nucale e prelievo biochimico del free Beta HCG e della PAPP-A (Tabella II)

E' stato individuato 1 caso di trisomia 21 risultato negativo al test utilizzando un cut-off di 1:250, mentre risultava positivo considerando il cut-off di 1:300 ( $R=1:286$ ). Il numero di falsi positivi per trisomia 21 e 18 è risultato pari a 8 casi.

Nella Tabella III sono indicati la sensibilità e specificità del test combinato nell'individuare le gravidanze con cromosomopatie. E' necessario sottolineare che la maggior parte dei casi con translucenza nucale positiva è stata direttamente indirizzata verso test di diagnosi prenatale invasiva.

Dal questionario proposto è emerso che le pazienti erano state indirizzate verso l'esecuzione della translucenza nucale nel 93 % ( $N=484$ ) dei casi dal ginecologo curante, nello 0.7% ( $N=4$ ) dal medico di base e da altro (riviste, amiche, ecc.) nel 6.1% ( $N=32$ ) dei casi.

Il 95.8% ( $N=498$ ) delle donne riferisce di avere ricevuto un'adeguata informazione prima dell'esecuzione dell'esame, mentre il 95% ( $N=493$ ) riferisce di aver ottenuto un'adeguata informazione sull'esito dell'esame. L'89.7% delle pazienti ricordava che si trattava di un test di screening per anomalie cromosomiche, il 5.5 % ricordava che si trattava di un test per diagnosi certa e sicura di malattie cromosomiche, mentre il 4.8% non ricordava nulla. Il 92% delle donne ha ritenuto il test utile nel percorso della gravidanza e il 95% lo ripeterebbe in una gravidanza successiva. Il 93% lo consiglierebbe come test ad un'amica o ad un parente.

## DISCUSSIONE

Le anomalie cromosomiche sono la causa principale di mortalità perinatale e di handicap neonatale (10). L'identificazione delle anomalie cromosomiche rappresenta l'indicazione più frequente alla diagnosi prenatale invasiva. Una responsabilità medica è quella di identificare il possibile rischio di anomalia cromosomica utilizzando il metodo più accurato ed di informare la coppia fornendo tutti gli strumenti utili per decidere su ulteriori accertamenti di diagnostica prenatale invasiva.

Il rischio di anomalie cromosomiche aumenta con l'età materna e, poiché i feti con cromosomopatie più frequentemente muoiono in utero, il rischio di morte endouterina decresce con l'età gestazionale (11).

Un valido marker ecografico per lo screening delle aneuploidie (6) è l'incremento dello spessore della translucenza nucale. I dati presenti in letteratura riportano valori di sensibilità del test che variano dal 60 al 90%, con un valore di falsi positivi pari al 5% (12, 13). Questa elevata variabilità dipende da diversi fattori, quali l'assenza di uniformità nella tecnica, la non considerazione del rischio di base legato all'età materna e l'utilizzo di cut-off nel considerare il test positivo o negativo, piuttosto che

**Tabella I. Sensibilità, specificità, Valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN) della translucenza nucale per trisomia 21 e 18 con diversi cut-off.**

	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
<b>R &gt; 1:300</b>	90.9 %	94.6 %	13.8	99.9
<b>R &gt; 1:250</b>	81.8 %	96 %	15.2	99.8
<b>NT &gt; 2.5 mm</b>	72.7 %	98.1 %	28.1	99.4
<b>Rischio età &lt; rischio del test</b>	72.7 %	97.3 %	19.5	99.7

**Tabella II. Risultati del test combinato (translucenza nucale e markers biochimici) per la trisomia 21 e 18: FP = falso positivo, FN = falso negativo, VP = vero positivo, VN = vero negativo.**

	FP	FN	VP	VN
<b>Trisomia 21</b>	6	0	1	258
<b>Trisomia 18</b>	3	0	0	262
<b>Trisomia 21 e 18</b>	8	0	1	256

**Tabella III. Sensibilità, specificità, del test combinato (translucenza nucale e markers biochimici) per identificazione trisomia 21 e 18.**

	Sensibilità	Specificità
<b>Trisomia 21</b>	100	97.7
<b>Trisomia 18</b>	100	98.8
<b>Trisomia 21 e 18</b>	100	96.9

considerare la translucenza nucale una variabile nel calcolo della probabilità di rischio unitamente all'età materna, alla settimana gestazionale e ai dati anamnestici (9). Gli studi condotti presso i centri accreditati dalla Fetal Medicine Foundation presentano una sensibilità del test dell'82 % (10) e i risultati da noi ottenuti confermano una sensibilità del 90.9 %, con una percentuale di falsi positivi del 4.8%. Confrontando i diversi cut-off di riferimento, anche dai nostri dati risulta che il cut-off di rischio pari a 1:300 è quello che presenta le migliori caratteristiche in termini di sensibilità del test a scapito di una minima riduzione della specificità.

In gravidanze con feti affetti da trisomia 21 a 11-14 settimane la concentrazione sierica del free Beta-HCG (circa 2 MoM) è più alta che nei feti cromosomicamente normali, mentre il PAPP-A è più basso (circa 0.5 MoM) (14).

La sensibilità del test che utilizza solo markers biochimici per la trisomia 21 nel primo trimestre è circa del 60% con una percentuale di falsi positivi del 5% (15). Non c'è associazione tra la translucenza nucale e concentrazione sierica del free-beta-hCG e PAPP-A, per questo motivo il dato ecografico e quello biochimico possono essere combinati, ottenendo un test di screening più sensibile. In numerosi studi retrospettivi e prospettici la sensibilità per l'identificazione della trisomia 21, utilizzando l'età materna, la translucenza nucale e i markers biochimici, è del 90% per un numero di falsi positivi pari al 5%.

Nelle trisomie 18 e 13 il free-beta HCG e il PAPP-A sono diminuiti, in feti con anomalie cromosomiche sessuali il free-beta HCG è normale e il PAPP-A è basso (16).

Dal nostro studio risulta un ulteriore incremento della sensibilità del test associando alla translucenza il prelievo biochimico, ottenendo una sen-

sibilità pari al 100 %. Tuttavia, è necessario sottolineare che il numero dei casi esaminato è ancora troppo limitato per convalidare questi risultati. Inoltre, tutti i casi di translucenza nucale risultati positivi sono stati subito indirizzati ad una diagnosi prenatale invasiva e non al prelievo biochimico.

Altro momento importante nella diagnosi prenatale è la precisa e comprensibile comunicazione dei test di diagnosi prenatale (17).

Per tale motivazione ci è sembrato di fondamentale importanza valutare grazie a un questionario e alla collaborazione delle nostre pazienti le modalità di comunicazione e di comprensione degli screening prenatali effettuati.

La comunicazione negli screening prenatali ha in comune con la comunicazione medico-paziente le due funzioni primarie: fornire informazioni sanitarie ed assicurare un sostegno psicologico. La comunicazione dei risultati dello screening non riguarda un rapporto duale, medico-paziente, ma un rapporto tra il medico (o l'equipe) ed i genitori su dati che riguardano un terzo soggetto, il feto, i cui diritti costituiscono un tema sempre più cruciale nel campo della bioetica. La comunicazione dei risultati dello screening è inoltre complessa perché non si trasmettono certezze diagnostiche ma risultati basati sul calcolo di una probabilità. Le informazioni fornite devono essere perfettamente comprensibili, l'uso di

un linguaggio strettamente specialistico è motivo di disagio per la coppia e toglie valore alle informazioni. Per la nota complessità di una corretta comunicazione e per la necessità di valutazione delle nostre abilità nell'espone i risultati ottenuti dal test abbiamo diffuso un questionario alle pazienti afferenti alla Nostra Clinica Ostetrica.

Dal questionario proposto ci sembra di rilievo il dato relativo all'alto gradimento del test da parte delle nostre pazienti. Sono molto alte le percentuali di pazienti che conservano un giudizio positivo sul test e il 93% di loro lo ripeterebbe in una successiva gravidanza o lo consiglierebbe ad un'amica o parente. Un altro risultato confortante riguarda il fatto che le pazienti studiate sono state soddisfatte dell'informazione ricevuta prima e dopo aver eseguito l'esame e che abbiano compreso che la translucenza nucale è un test di screening e non di diagnosi prenatale.

In conclusione, la tecnica corretta nella valutazione della translucenza nucale rappresenta un aspetto di fondamentale importanza nello screening delle anomalie cromosomiche. Inoltre, la chiara e precisa comunicazione dei risultati riveste un ruolo di particolare rilievo nel rapporto tra il medico e la coppia ed è in grado di influire significativamente sul proseguimento dell'iter diagnostico-terapeutico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nicolaidis KH. Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to change the rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:353-4.
2. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. Antenatal screening for Down syndrome. *J Med Screen* 1997; 4:181-246.
3. Khoshnood B, Wall S, Pryde P, et al. Maternal education modifies the age-related increase in the birth prevalence of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2004; 24:79-82
4. Toone JR, Applegart DA, Vallance HD. Early amniocentesis for biochemical genetic prenatal diagnosis. *Lancet* 1998; 352:343-6.
5. Snijders R, Sebire NJ, Nicolaidis KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:216-26.
6. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304:867-89.
7. Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Nicolaidis KH. Pathophysiology of increased nuchal translucency in chromosomally abnormal fetuses. *Prenat Neonat Med* 1999; 4:431-40.
8. Snijders R, Noble P, Sebire N, et al. UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343-6.
9. Spencer K, Souter V, Snijders R, et al. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:231-7.
10. Bahado-Singh RO, Cheng CS. First trimester prenatal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16:177-81.
11. Snijders R, Sunderberg K, Nicolaidis KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:167-70.
12. Hafner E, Schuchter K, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at 10-13 weeks in 4.233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998; 18:29-34.
13. Zoppi MA, Ibba RM, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:649-51.
14. Bindra R, Heath V, Liao A, et al. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219-25.
15. Khoshnood B, Blondel B, De Vigan C, et al. Effects of maternal age and education on the pattern of prenatal testing: implications for the use of antenatal screening as a solution to the growing number of amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ;189:1336-42.
16. Tul N, Spencer K, Noble P, et al. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999; 19:1035-42.
17. Pilnick AM, Fraser DM, James DK. Presenting and discussing nuchal translucency screening for fetal abnormality in the UK. *Midwifery*. 2004; 20:82-93