

REGISTRO
TOSCANO
DIFETTI
CONGENITI



*Malformazioni Congenite
dalla Diagnosi Prenatale
alla Terapia Postnatale*

**Le Mucopolisaccaridosi
La Trisomia 21**



**18-19
ottobre
2018**

**Palazzo delle Professioni
via Pugliesi 26, Prato**

<http://www.palazzodelleprofessioniprato.it/>

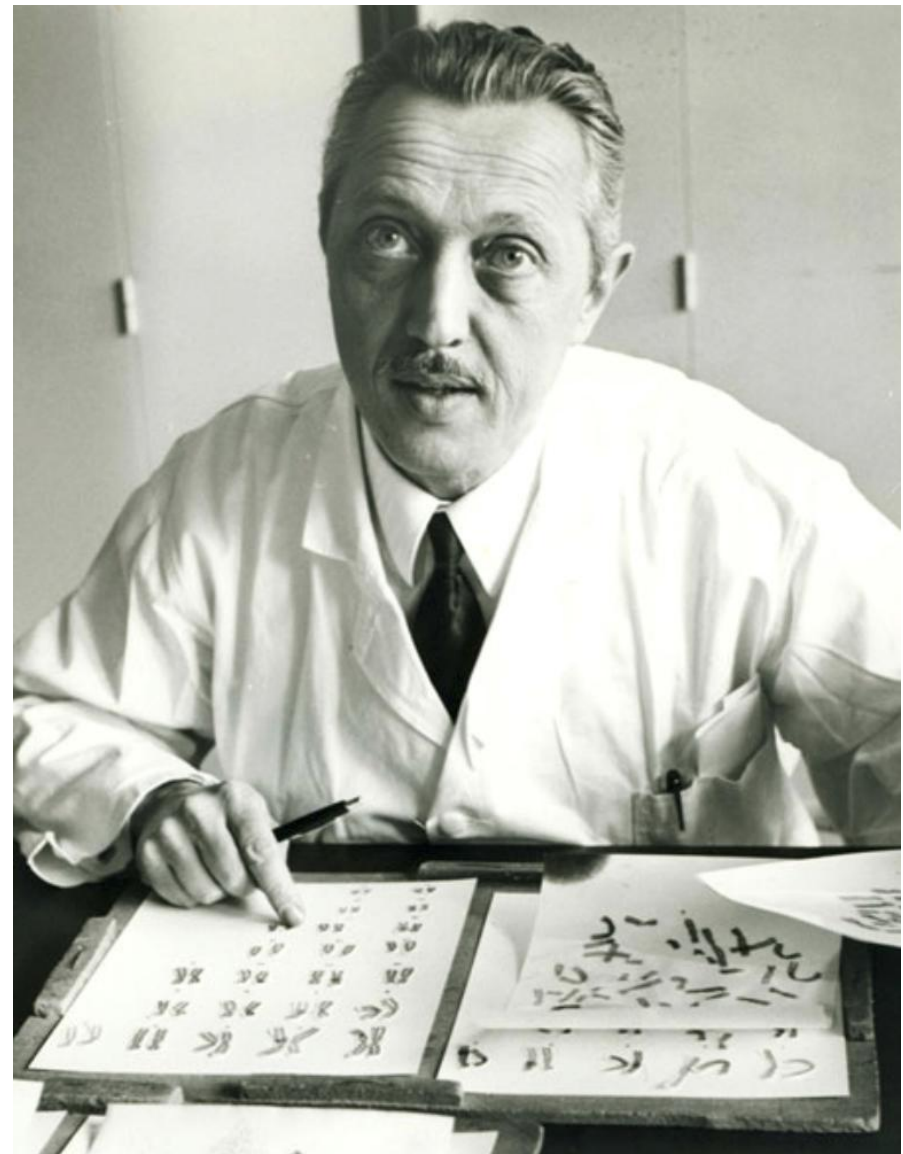
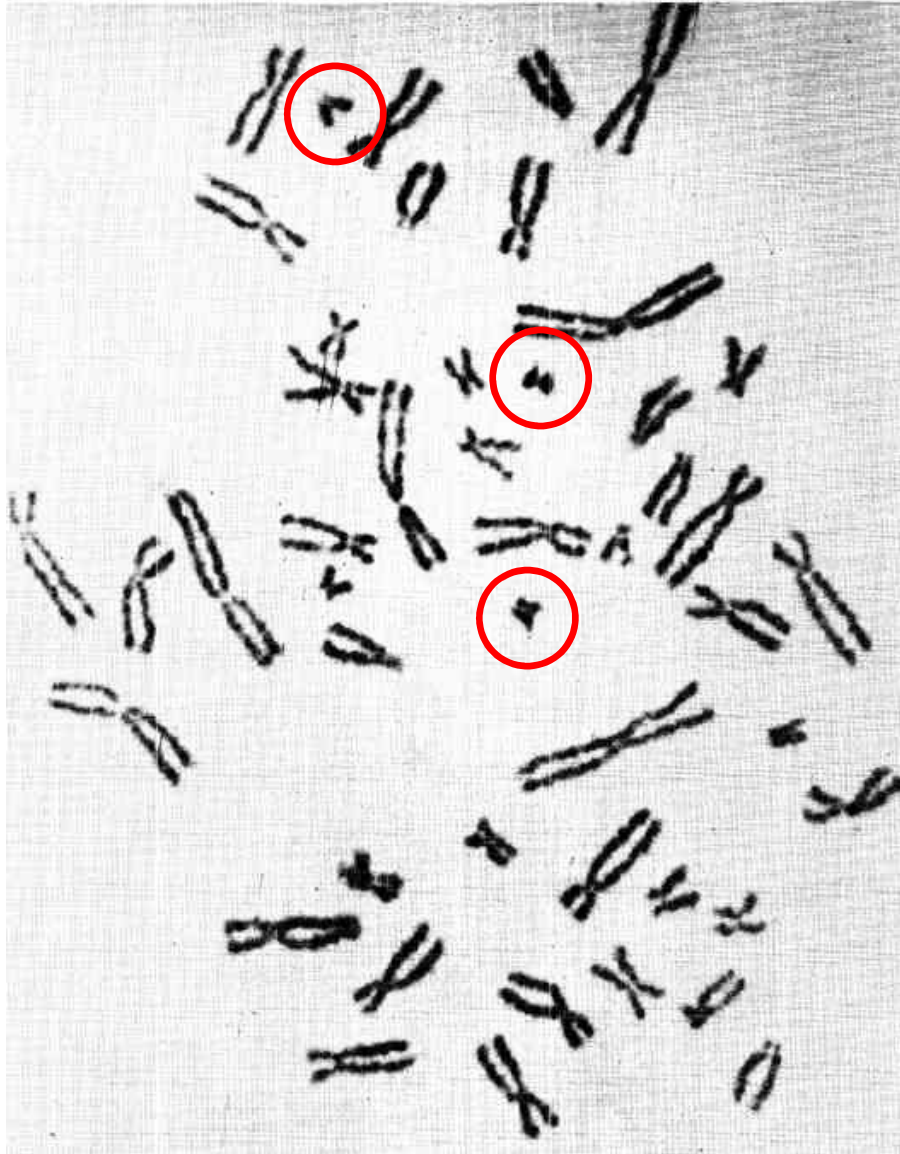


***Trisomia 21: la diagnosi prenatale
Ettore Cariatì***

www.ettorecariati.it

ettore.cariati@gmail.com

GÉNÉTIQUE. — *Les chromosomes humains en culture de tissus.* Note de M. JÉRÔME LEJEUNE, M^{lle} MARTHE GAUTHIER et M. RAYMOND TURPIN, présentée par M. Léon Binet.

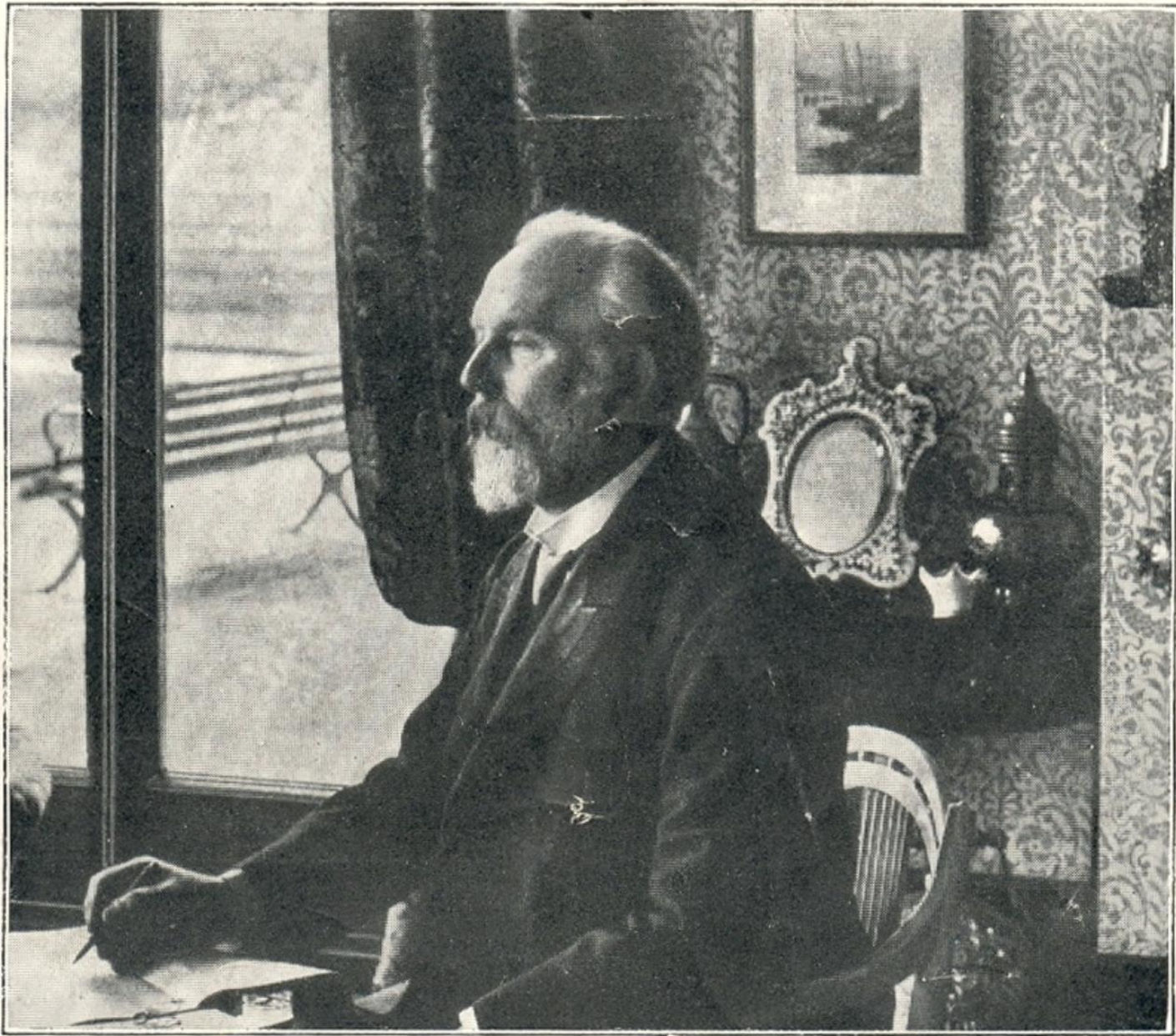


THE LANCET

LETTERS TO THE EDITOR | VOLUME 292, ISSUE 7561, P220, JULY 27, 1968

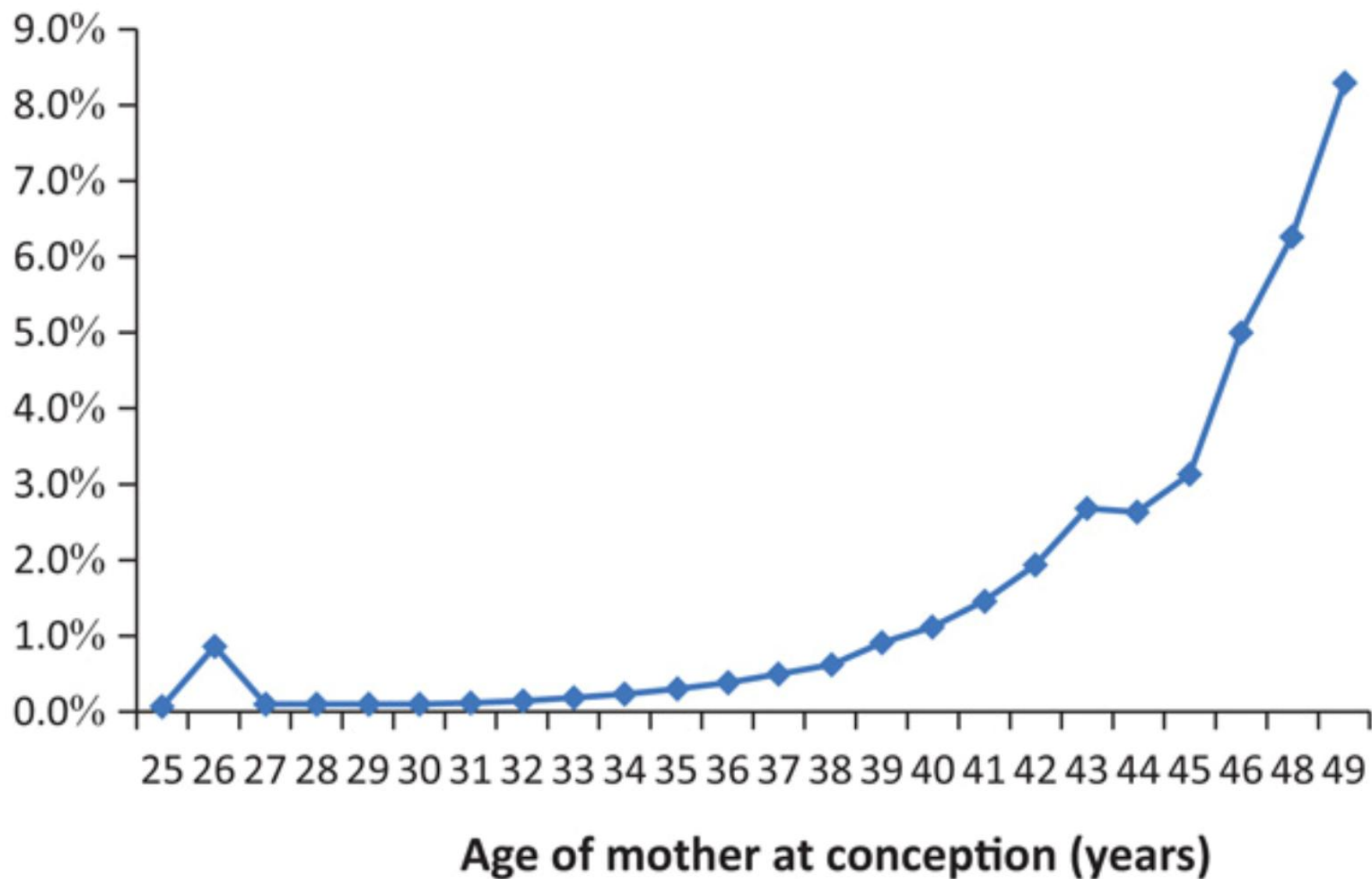
PRENATAL DIAGNOSIS OF DOWN'S SYNDROME

Carlo Valenti • Edward J. Schutta • Tehila Kehaty



GEORGE E. SHUTTLEWORTH, M.D.

Chances of having live-born baby with DS

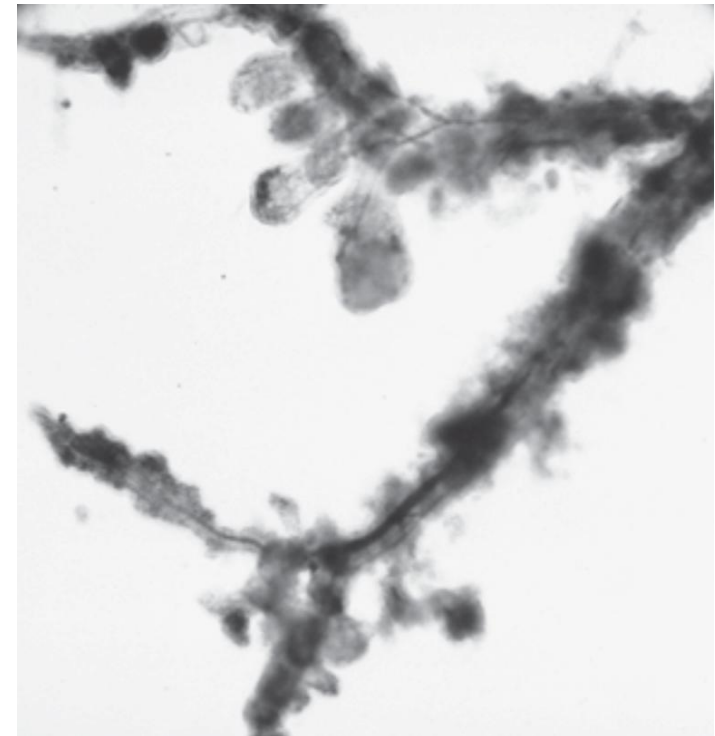
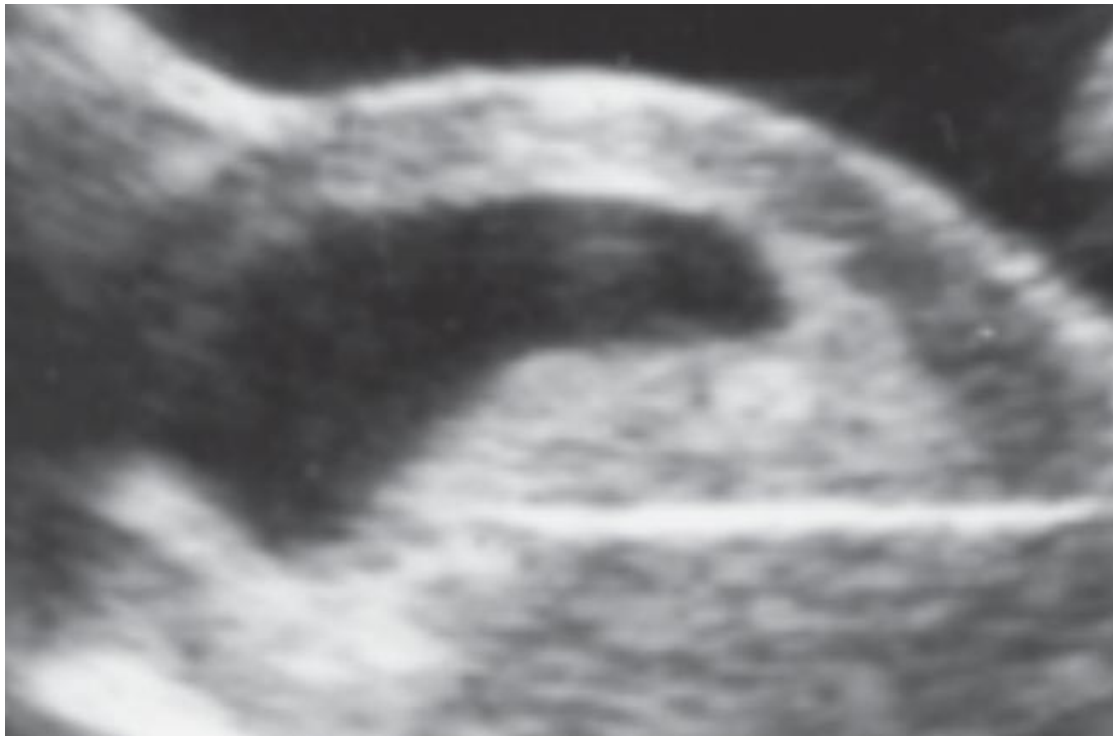


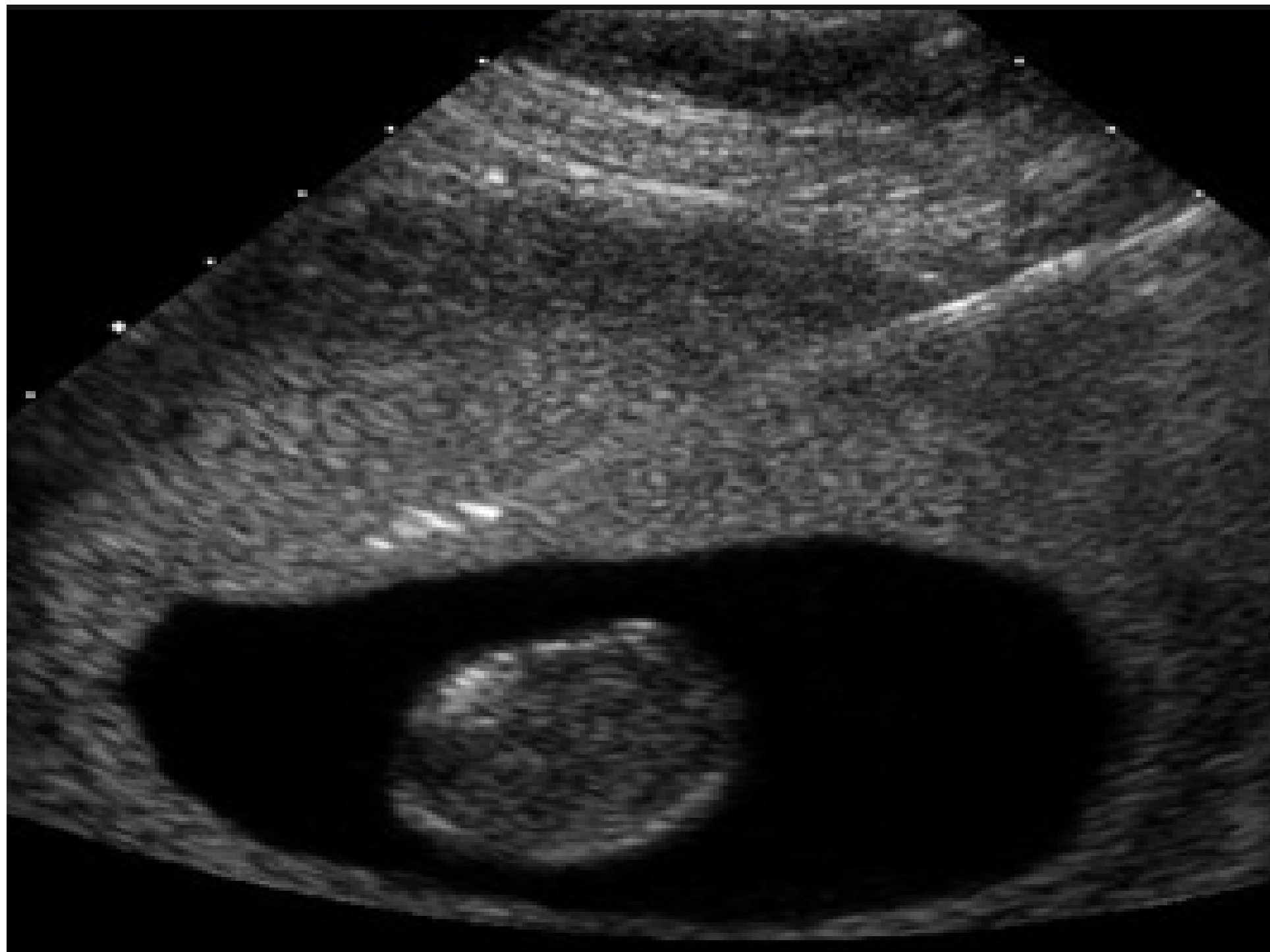
Indicazioni alla diagnosi citogenetica prenatale

- età materna avanzata (≥ 38 anni al momento del concepimento)
- genitori portatori di anomalie cromosomiche
- precedenti figli affetti da anomalie cromosomiche
- genitori portatori sani o affetti da malattie cromosomiche per le quali è possibile la diagnosi prenatale
- precedenti figli con anomalie del tubo neurale
- determinazione del sesso (malattie legate al cromosoma X)
- α -fetoproteina sierica materna elevata
- aborti ripetuti (almeno 3, spontanei)

Efficient Direct Chromosome Analyses and Enzyme Determinations from Chorionic Villi Samples in the First Trimester of Pregnancy

G. Simoni¹, B. Brambati², C. Danesino³, F. Rossella¹, G. L. Terzoli¹, M. Ferrari⁴, and M. Fraccaro³





**THE
END**

Am J Obstet Gynecol. 1984 Apr 1;148(7):886-94.

An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities.

Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE.

Lancet. 1984 Apr 28;1(8383):926-9.

Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome.

Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH.

Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy

Nicholas J Wald, Howard S Cuckle, James W Densem, Kiran Nanchahal, Patrick Royston, Tim Chard, James E Haddow, George J Knight, Glenn E Palomaki, Jacob A Canick

BMJ VOLUME 297 8 OCTOBER 1988

Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy

K H Nicolaides, G Azar, D Byrne, C Mansur, K Marks BMJ VOLUME 304 4 APRIL 1992

Abstract

Objective—To examine the significance of fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation in the prediction of abnormal fetal karyotype.

Design—Prospective screening study.

Setting—The Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London.

Subjects—827 fetuses undergoing first trimester karyotyping by amniocentesis or chorionic villus sampling.

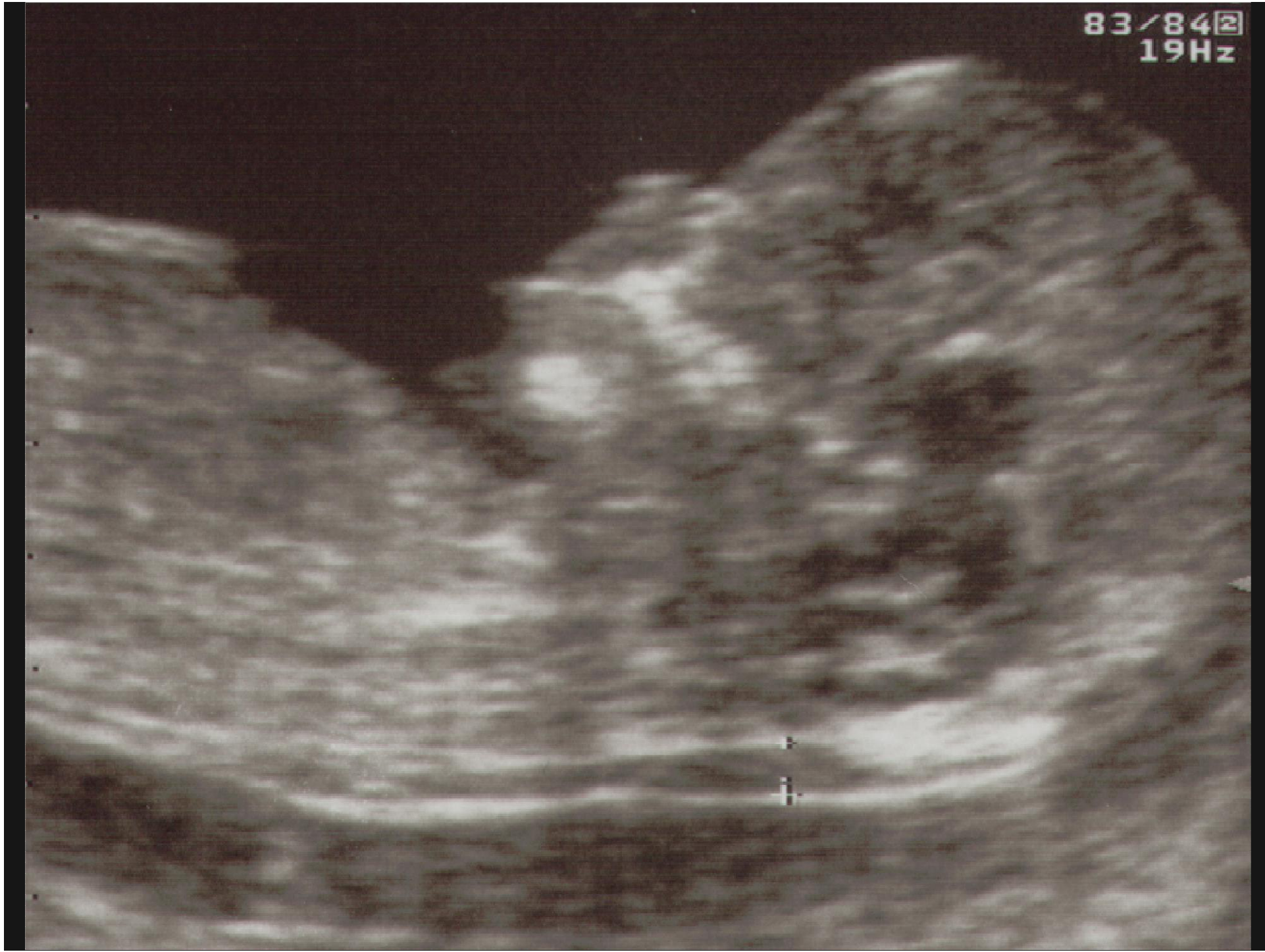
Main outcome measure—Incidence of chromosomal defects.

Results—The incidence of chromosomal defects was 3% (28 of 827 cases). In the 51 (6%) fetuses with nuchal translucency 3-8 mm thick the incidence of chromosomal defects was 35% (18 cases). In contrast, only 10 of the remaining 776 (1%) fetuses were chromosomally abnormal.

Conclusion—Fetal nuchal translucency ≥ 3 mm is a useful first trimester marker for fetal chromosomal abnormalities.



83/84 2
19Hz



First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free beta-hCG in combination with fetal nuchal translucency thickness.

Biagiotti R, et al. Br J Obstet Gynaecol. 1998.

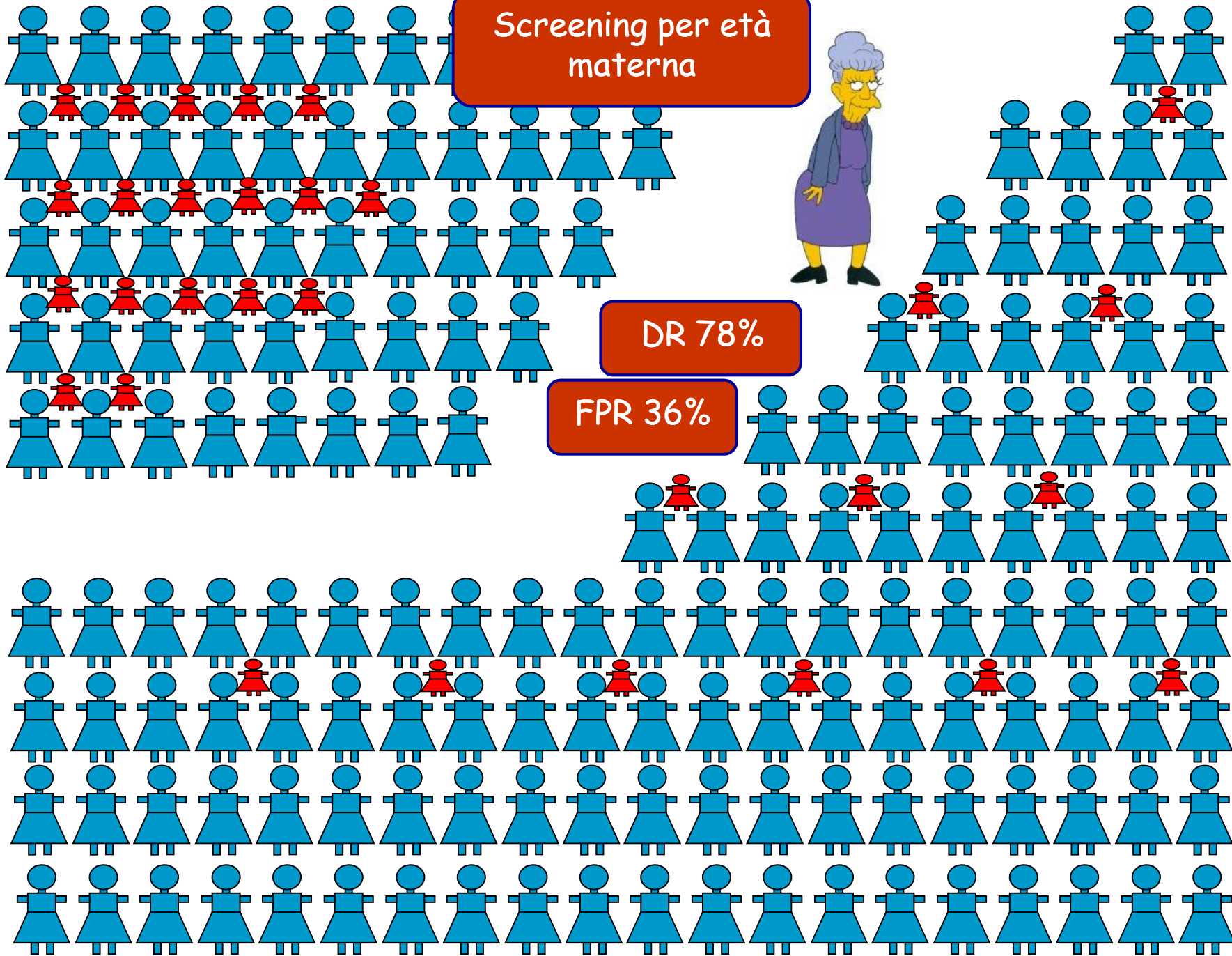
Authors

Biagiotti R¹, Brizzi L, Periti E, d'Agata A, Vanzi E, Cariati E.

Author information

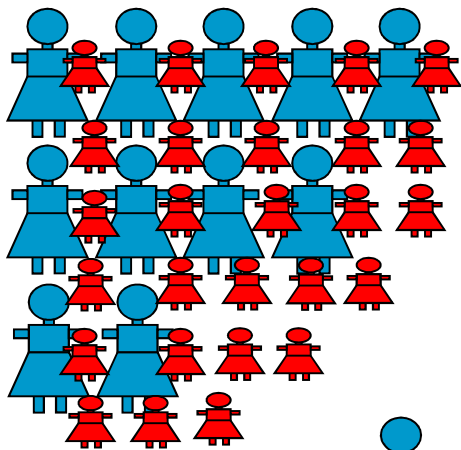
¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Florence, Italy.

Screening per età materna

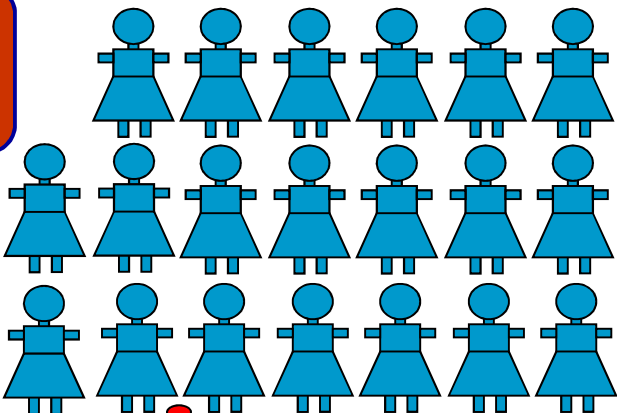


DR 78%

FPR 36%

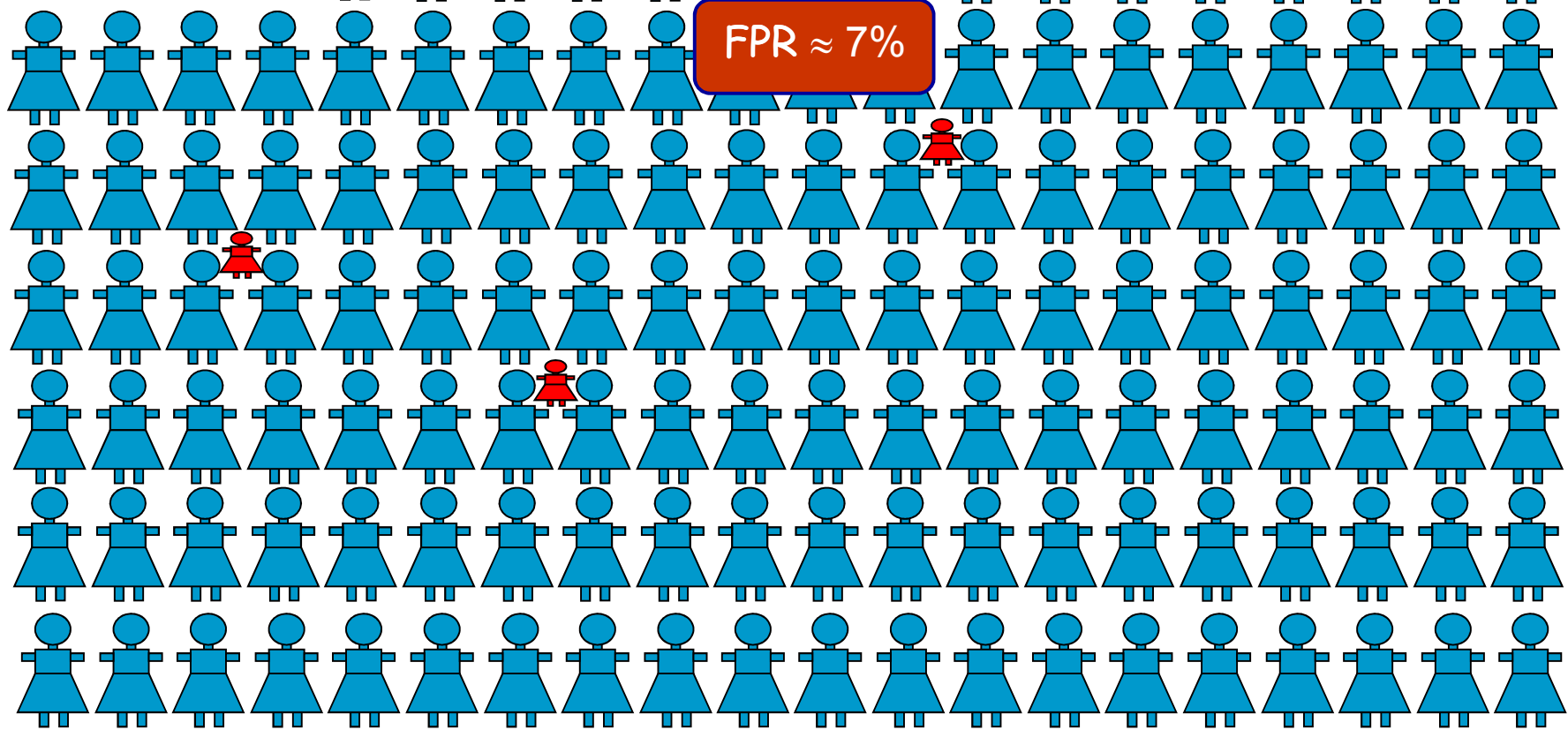


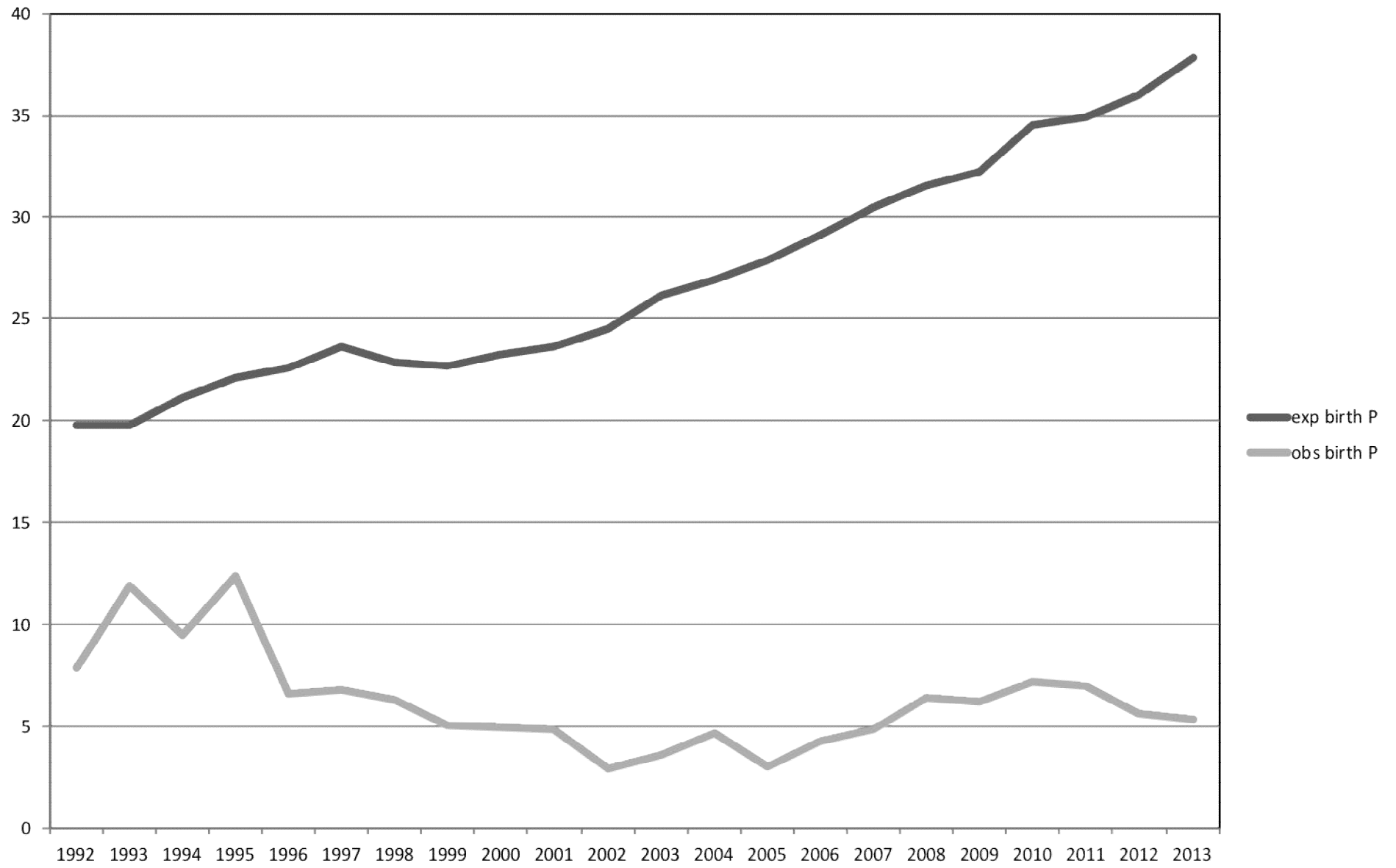
Screening per test
"combinato"



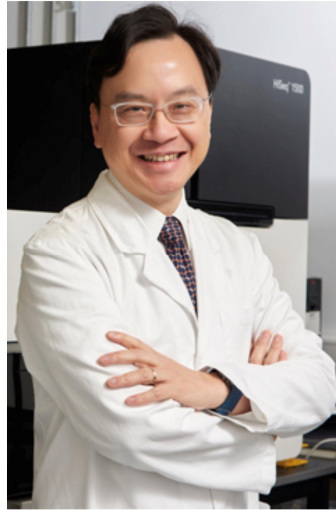
DR 87%

FPR \approx 7%





THE LANCET




Degree at Cambridge University

Clinical training at Oxford University

PhD at Oxford University

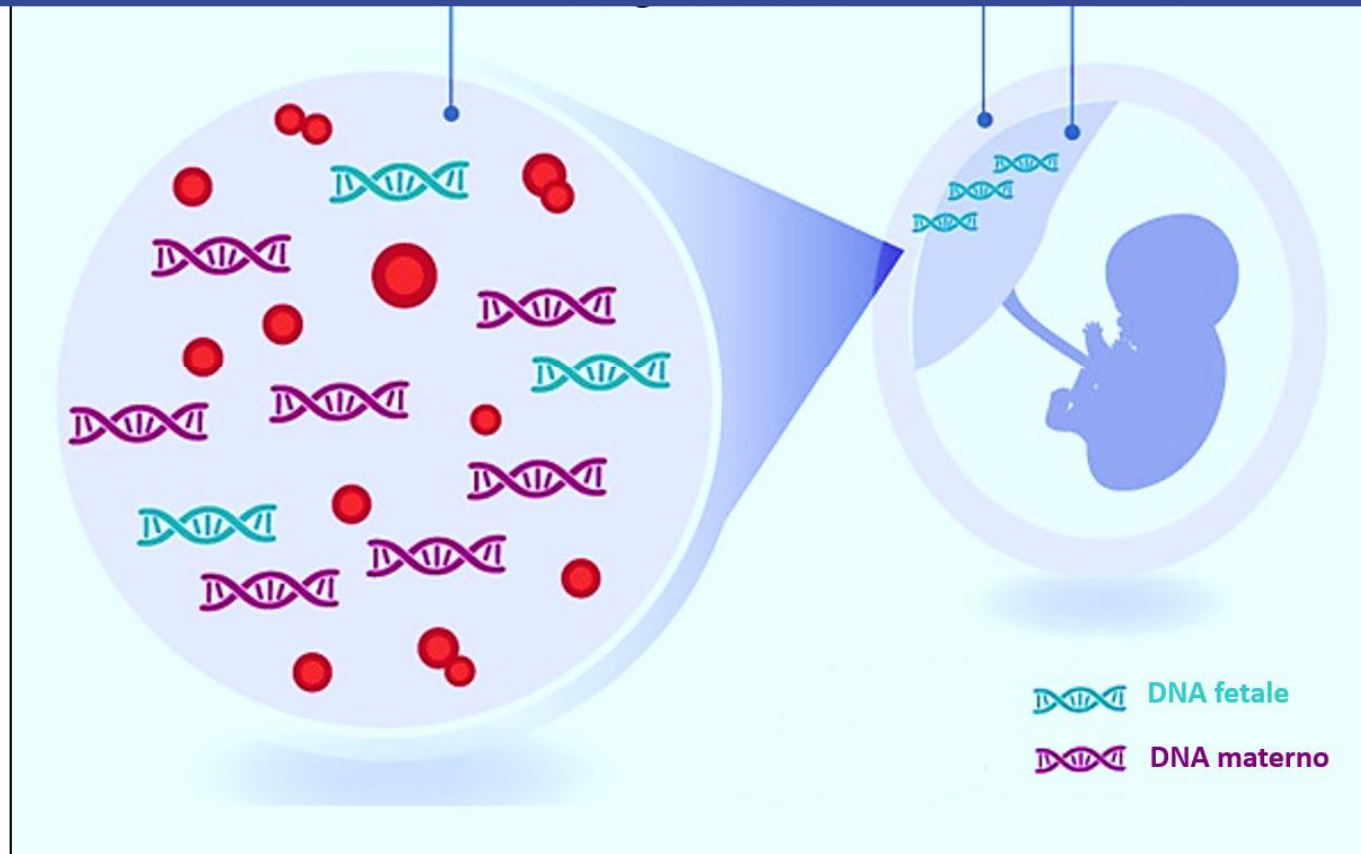
EARLY REPORT | VOLUME 350, ISSUE 9076, P485-487, AUGUST 16, 1997

Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum

MRCP, Dr Y M Dennis Lo  • Noemi Corbetta • MD Paul F Chamberlain • MRCOG Vik Rai • PhD Ian L Sargent
FRCP Prof Christopher WG Redman • FRCPATH James S Wainscoat •

Published: August 16, 1997 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0)

Il DNA placentare (*cff*-DNA)
è un materiale genetico rilasciato dalle cellule della placenta,
che circola nel sangue materno durante la gravidanza.

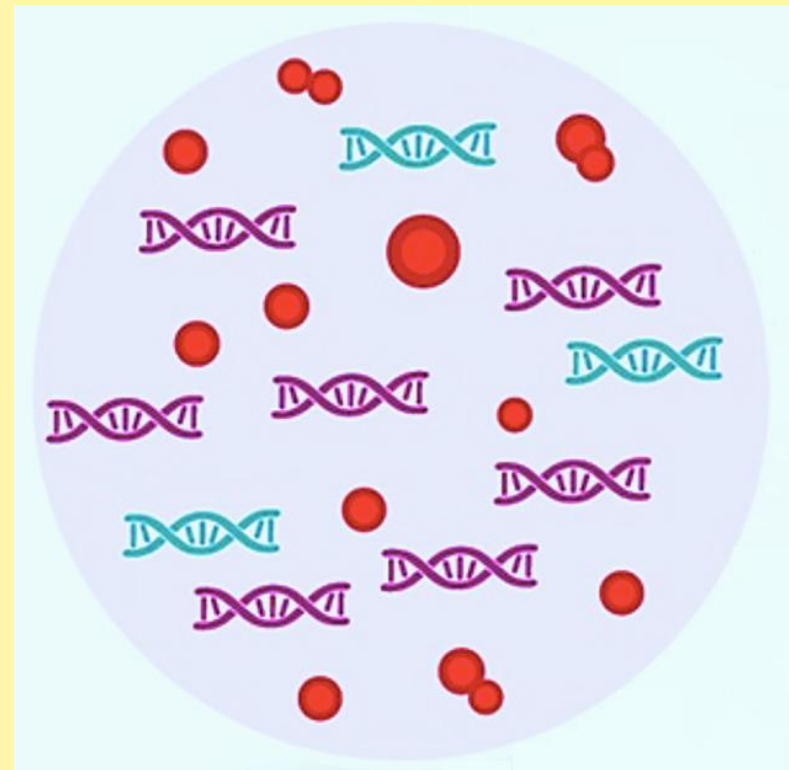


Il *cff*-DNA nasce dalle cellule, dette trofoblasti, che compongono la placenta, ed è molto frammentato; i frammenti del DNA, infinitamente piccoli, attraversano facilmente le barriere placentari ed entrano nel flusso sanguigno materno.

Gli studi hanno dimostrato che il *cff*-DNA può essere osservato già nel corso della 7^a settimana; la sua quantità aumenta con il progredire della gravidanza.

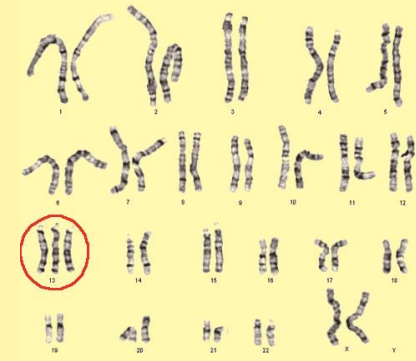
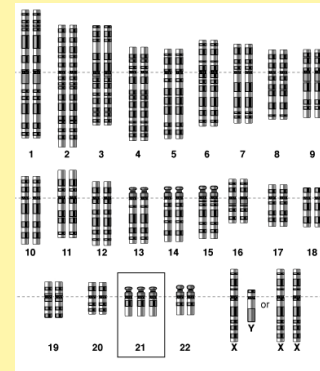
Dopo la nascita, il *cff*-DNA si riduce rapidamente e dopo circa 2 ore non è più rilevabile.

Pertanto, non è possibile che il *cff*-DNA che noi analizziamo sia di una precedente gravidanza.



Il test può identificare le anomalie numeriche dei cromosomi fetali, causate da un cromosoma soprannumerario:

- trisomia 21 (sindrome di Down)
- trisomia 18 (sindrome di Edwards)
- trisomia 13 (sindrome di Patau)



Il test *cff*-DNA può anche rilevare anomalie numeriche dei cromosomi sessuali, come la

- mancanza di un cromosoma X (sindrome di Turner)
- presenza, nel maschio, di un cromosoma Y e due X (sindrome di Klinefelter)



Sensibilità e falsi positivi del NIPT

Anomalia cromosomica	N.	Sensibilità (%)	Falsi Positivi (%)
Trisomia 21	1963	99,7	0,04
Trisomia 18	563	97,9	0,04
Trisomia 13	119	99,0	0,04
Monosomia X	36	95,8	0,14
Altre anomalie cromosomi sessuali	17	100,0	0,004
Trisomia 21 gravidanze gemellari	24	100,0	0,000

La valutazione delle anomalie dei cromosomi sessuali, e quelle delle gravidanze gemellari, pur mostrando una altissima sensibilità, richiedono cautela, per il numero di casi ancora limitato.

IMPORTANZA DEL RISCHIO DI BASE

Anomalia cromosomica	N.	Sensibilità (%)	Falsi Positivi (%)	LR +	LR -
Trisomia 21	1051	99,7	0,04	2506	333
Trisomia 18	389	97,9	0,04	2330	47
Trisomia 13	139	99,0	0,04	2819	100

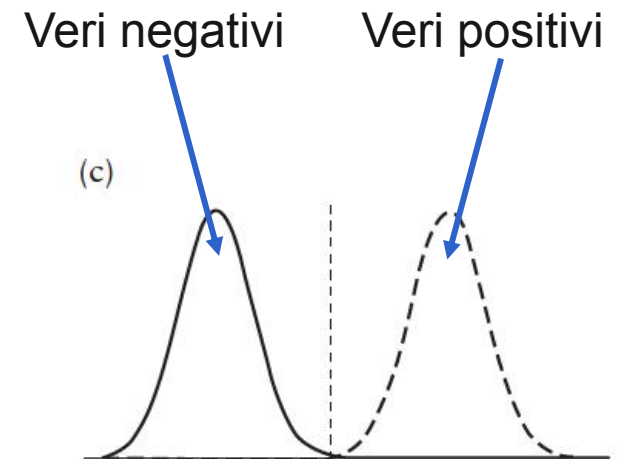
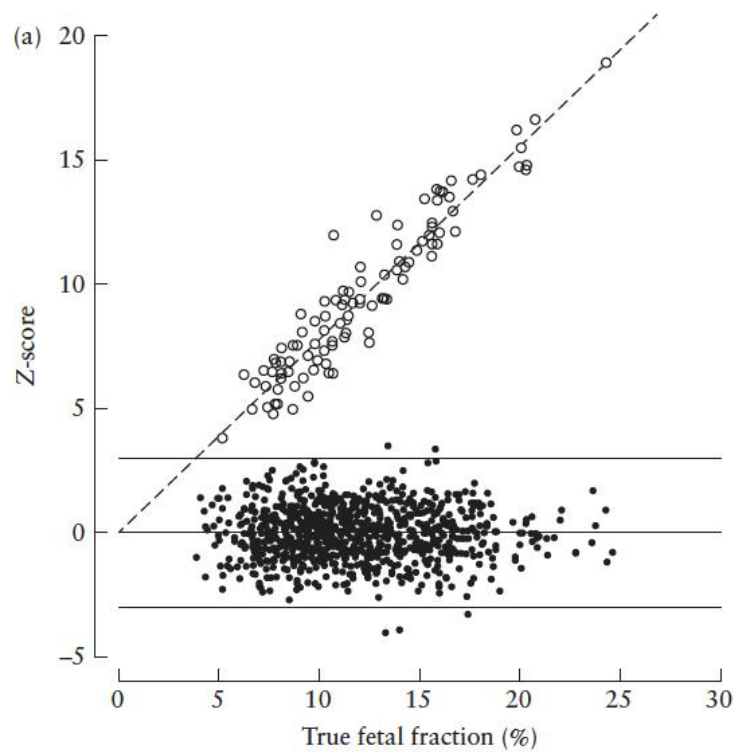
LR + quante volte aumenta il rischio se il test è positivo / LR - quante volte diminuisce il rischio se è negativo

Il test *cff*-DNA consente di fare una valutazione del rischio delle anomalie cromosomiche.

Il risultato non è uguale per tutti, deve essere calcolato partendo dal rischio “di base”.

Pertanto, il risultato del test *cff*-DNA, positivo o negativo, determinerà un aumento o una riduzione del rischio calcolato in precedenza, mediante l'età materna o il risultato del test combinato

Anomalia	40enne	NIPT -	35enne	NIPT -	30enne	NIPT -
Trisomia 21	1:78	1:25.974	1:268	1:89.244	1:636	1:211.788
Trisomia 18	1:183	1:8.601	1:626	1:29.422	1:1485	1:69.795
Trisomia 13	1:577	1:57.700	1:1971	1:197.100	1:4677	1:467.700



Distribuzione Gaussiana dello Z-score nelle gravidanze con feto euploide (—) e trisomic (----) per frazioni fetali del 2% (a), 4% (b) e 8% (c)

cff-DNA test

Importanza della frazione fetale

Frazione fetale (%)	DNA test		LR +	LR -
	Sensibilità (%)	Falsi positivi (%)		
4	62.1	0.1	620	3
5	87.4	0.1	870	8
6	97.6	0.1	980	42
7	99.8	0.1	990	410
8	100	0.1	1000	7350
≥ 9	100	0.1	1000	≥ 10.000

Prima di sottoporsi al test prenatale non invasivo,
le gestanti devono essere informate
sulle caratteristiche del test

1. *Performances* del test del DNA fetale (parametri di sensibilità, falsi positivi, valori predittivi positivo e negativo, percentuale di fallimenti del test)
2. Importanza dell' ecografia prenatale «esperta»
3. Importanza del "rischio di base" per il calcolo del rischio
4. Importanza della "frazione fetale" (% di DNA fetale sul totale del DNA nel sangue materno)
5. Importanza della conferma diagnostica nei casi positivi allo screening

Predittività positiva e negativa del NIPT

Valore Predittivo Positivo (VPP): percentuale di feti affetti se il test è positivo

Valore Predittivo Negativo (VPN): percentuale di feti sani se il test è negativo

Sono due valori molto importanti

Il VPP esprime la **probabilità che il feto sia affetto**

rappresenta l'indicazione più importante per effettuare un eventuale successivo test diagnostico

Il VPN esprime la **probabilità che il feto sia sano**

rappresenta l'elemento più importante per tranquillizzare la gestante

Il calcolo dei valori predittivi è molto complesso e deve essere effettuato dallo specialista esperto di NIPT, mediante uno specifico calcolatore

Fallimento del Test

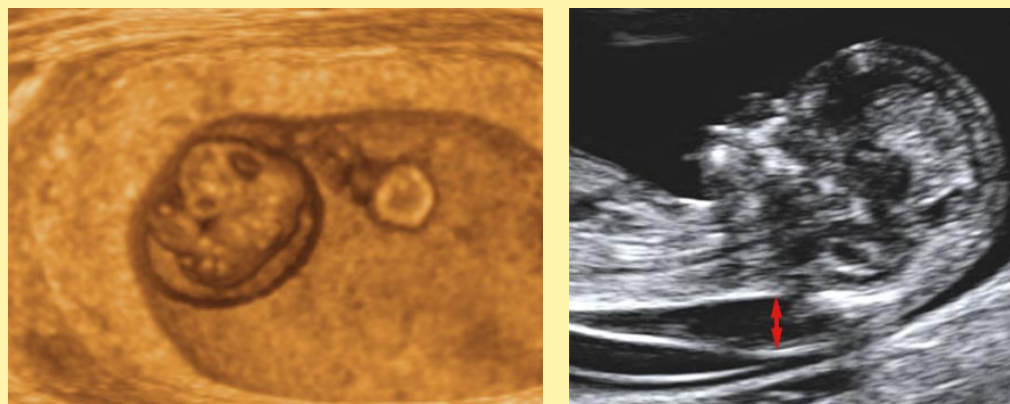
*(per fallimento della procedura di analisi o
per la presenza di una frazione fetale ridotta)*

Con le tecniche di sequenziamento utilizzate (sequenziamento massivo parallelo),
la percentuale di fallimento riportata dalla letteratura internazionale è **1,58%**.
(**1,3%** ipotizzando la ripetizione del prelievo in 2/3 dei casi di fallimento)

Nei casi di fallimento del test vi è maggior rischio di anomalie cromosomiche.
In questi casi si raccomanda una adeguata consulenza e deve essere offerta la
possibilità di sottoporsi ad un test diagnostico (preferibilmente amniocentesi)

Yuval Y, 2016

Ruolo dell'ecografia prenatale “esperta”



L'esame ecografico “esperto” consente di diagnosticare:

- i casi con translucenza nucale aumentata, espressione di anomalie cromosomiche, malformazioni e anomalie genetiche;
- i difetti congeniti fetali rilevabili alla fine del I trimestre di gravidanza;

condizioni nelle quali lo screening mediante **il test del cff-DNA non è indicato** e si devono suggerire altre soluzioni diagnostiche (villocentesi, amniocentesi)

Conclusioni

“take home messages”



- Il test di screening del *cff*-DNA non si deve effettuare prima della 11^a settimana di gravidanza, preferibilmente dopo aver eseguito una accurata ecografia per:
 - 1) datare correttamente la gravidanza
 - 2) diagnosticare i casi di aborto e le gravidanze gemellari
 - 3) escludere i casi di sospetta anomalia fetale
- Il referto deve riportare l'indicazione della “frazione fetale”, per poter dare una corretta interpretazione ai risultati

Conclusioni

“take home messages”



- I risultati del test di screening *cff*-DNA devono essere **SEMPRE** interpretati dallo specialista, prima di essere consegnati alla paziente, comunicando i relativi “valori predittivi” positivo e negativo.
- Nei casi di fallimento per “bassa frazione fetale” si può ripetere il prelievo, comunicando alla paziente che il rischio di trisomie è maggiore di quello già calcolato. Considerare l’opzione diagnostica (preferibilmente amniocentesi).
- Valorizzare il significato dei “valori predittivi negativo e positivo”.
- **EVITARE ASSOLUTAMENTE IL “FAI DA TE”**. Il *cff*-DNA è un test di screening complesso, che richiede un livello di conoscenze che solo uno specialista della materia possiede.



Grazie dell'attenzione