

La misura della translucenza nucale (Rassegna)

Clara Sacchini
Azienda USL di Parma

LA MISURA DELLA TRANSLUCENZA NUCALE

Nel 1866 Langdon Down descriveva i soggetti affetti da trisomia 21, detta anche sindrome di Down (SD) come degli individui con il profilo piatto, il naso piccolo e con la cute che sembrava "troppo larga" rispetto al corpo. Questo eccesso di cute in sede retronucleare corrisponde a una raccolta di liquido che può essere visualizzata ecograficamente come un'area anecogena, cui è stato dato il nome di Translucenza Nucale (NT) (Fig. 1).

Dalla fine degli anni '90, sono comparsi diversi lavori in letteratura^{1,2} che hanno messo in evidenza come, nel 75% dei feti affetti da trisomia 21, lo spessore della NT fosse superiore (Fig. 2) allo spessore della NT dei feti con corredo cromosomico normale.

Nel 1909 Shuttelworth³ osservò che gli individui affetti dalla SD nascevano più frequentemente in donne di età avanzata e prossime alla menopausa. Studi successivi hanno dimostrato che ogni donna ha un determinato rischio di avere un bambino affetto da un'anomalia cromosomica e che, per le trisomie, tale rischio aumenta con l'età della madre⁴.

Fino a qualche anno fa, il metodo di screening tradizionale per la trisomia 21 era l'età materna. Le metodiche diagnostiche, amniocentesi o villocentesi, venivano offerte alle donne di età superiore ai 35 anni che rappresentavano il 5% della popolazione delle gestanti negli anni '70. Questo approccio consentiva di individuare il 30% dei feti affetti da trisomia 21. Tuttavia, l'amniocentesi e la villocentesi sono due metodiche invasive con un'abortività dell'1%⁵⁻⁷. Attualmente, nei paesi occidentali, le gestanti sopra ai 35 anni rappresentano circa il 20% della popolazione delle donne in gravidanza. Offrire a tutte loro una procedura invasiva consentirebbe di diagnosticare circa il 50% dei feti affetti da SD, al prezzo però di un numero ele-

vato di perdite fetali.

Diversi studi hanno dimostrato come il Test combinato del I trimestre, cioè l'associazione della misurazione della NT con il Bitest costituito dal dosaggio della frazione libera della sub unità β della hCG (free- β hCG) e della proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), consenta di identificare l'85-90% dei feti affetti da trisomia 21 con un tasso di test positivi del 5%⁸⁻¹⁰. Pertanto, la pratica di calcolare il rischio di avere un feto affetto da un'anomalia cromosomica esclusivamente sulla base del criterio legato all'età materna dovrebbe essere abbandonata in funzione di altre metodiche più accurate, che forniscono non un rischio generico, ma un rischio individuale, paziente-specifico.

Per calcolare il rischio individuale di una determinata paziente, è necessario partire dal rischio a priori (a cui concorrono l'età della madre, l'epoca gestazionale, un'eventuale precedente gravidanza con feto affetto da trisomia) e moltiplicarlo per una serie di coefficienti di probabilità (*Likelihood Ratio, LR*) che dipendono dal risultato dei vari test di screening effettuati nel corso della gravidanza. Nel caso del Test combinato, il LR paziente-specifico dipende da quanto la misurazione della NT si discosta dalla mediana per un feto della stessa epoca gestazionale (Delta del valore espresso in mm) e dai valori degli analiti sierici materni, a loro volta rapportati ai valori mediani per l'età gestazionale.

METODOLOGIA DI MISURA

L'epoca gestazionale ottimale per la misurazione della NT è compresa tra la 11^a e la 13^a settimana di gravidanza, con una misura dell'embrione (lunghezza vertice-sacro, LVS) compresa tra i 45 mm e gli 84 mm. La misurazione viene effettuata per via transaddominale nel 95% dei casi,



Figura 1
La sezione medio-sagittale del feto: tecnica di misurazione della translucenza nucale.



Figura 2
Translucenza nucale aumentata.

mentre è necessario ricorrere alla via transvaginale nel 5% dei casi.

Affinché la NT abbia una buona accuratezza diagnostica e possa essere utilizzata nello screening delle aneuploidie, è necessario che la misurazione venga effettuata secondo criteri codificati e da operatori che abbiano seguito un training appropriato. Diversi studi hanno dimostrato che una revisione continua delle immagini ed un controllo della distribuzione delle misurazioni della NT sono essenziali per valutare la qualità dell'operatore^{2,11}. La variabilità intra-operatore viene ridotta notevolmente dopo una fase iniziale di apprendimento e dopo che l'ecografista ha ricevuto i risultati del controllo della distribuzione delle sue misurazioni e della qualità delle sue immagini.

I criteri riconosciuti a livello internazionale per la determinazione dello spessore della NT sono quelli suggeriti dalla *Fetal Medicine Foundation* (Fig.1):

- il feto deve essere in posizione neutrale (non iperesteso, in questo caso lo spessore risulterebbe sovrastimato, non iperflesso nel qual caso lo spessore risulterebbe sottostimato);
- l'ingrandimento deve essere tale per cui l'immagine deve contenere solo la testa e la parte superiore del torace del feto;
- l'immagine deve corrispondere alla sezione medio-sagittale del viso fetale, ovvero nella scansione in cui si misura la NT, devono essere visibili anche l'osso frontale, l'osso nasale, l'osso mascellare e il diencefalo;
- i puntatori devono essere posizionati nel punto di massimo spessore delle linee che delimitano la NT, cioè sulla linea che corrisponde alla cute fetale da un lato e sulla linea che definisce i tessuti che ricoprono la colonna vertebrale fetale dall'altro;
- è indispensabile distinguere la cute fetale dall'*amnios*;
- è necessario effettuare almeno 3 misurazioni ed utilizzare per il calcolo del rischio quella di spessore maggiore, cioè quella che, nella stima del rischio, ci prospetta l'ipotesi peggiore.

Il termine NT viene utilizzato indipendentemente dall'aspetto della raccolta (unica o settata) e dalla sua estensione (confinata alla regione retronucale o estesa a tutto il

corpo). Non è l'aspetto della raccolta che determina il rischio di associazione con le anomalie cromosomiche, bensì il suo spessore. Quindi tanto maggiore è lo spessore della nuca, tanto maggiore risulterà la probabilità che quel feto sia affetto da un'anomalia del cariotipo.

Lo spessore della NT è indipendente dall'etnia, dalla parità, dall'abitudine al fumo, dalla modalità del concepimento (gravidezze insorte spontaneamente e gravidanze ottenute con tecniche di procreazione medicalmente assistita) e, nella maggior parte dei feti con cariotipo normale, aumenta con l'età gestazionale, ovvero con la misura della LVS.

GRAVIDANZE GEMELLARI

La misurazione della NT può essere utilizzata per il calcolo del rischio dei difetti cromosomici anche nelle gravidanze plurime. Due terzi delle gravidanze gemellari sono dizigotiche (i due feti hanno corredo cromosomico diverso) e un terzo delle gravidanze gemellari sono monozigotiche (i due feti hanno lo stesso corredo cromosomico). Non essendo possibile diagnosticare ecograficamente la zigosità, il fattore che va considerato nel calcolo del rischio delle anomalie cromosomiche è la corionicità, cioè il numero delle placente. Tutte le gravidanze gemellari monocoriali sono monozigotiche, mentre 6 su 7 gravidanze gemellari bicoriali sono dizigotiche.

Nelle gravidanze bicoriali i gemelli possono avere cariotipo discordante: il rischio calcolato è diverso per ciascun gemello e dipende dalla LVS e dallo spessore della NT. La sensibilità del test e la percentuale di falsi positivi sono simili a quelle riscontrate in feti di gravidanze singole (*Detection Rate, DR del 75-80%* per un tasso di falsi positivi (*False Positive Rate, FPR*) del 5% per ogni feto)¹².

Nelle gravidanze monocoriali i due gemelli hanno lo stesso cariotipo: il rischio viene calcolato per ciascun gemello, e la media dei due rischi viene considerata come rischio per la gravidanza nel suo insieme. Nei gemelli monocoriali la percentuale di falsi positivi è più alta (8,4%)¹², poiché il riscontro dell'aumento della NT in almeno uno dei due feti può rappresentare una manifestazione

precoce di sindrome da trasfusione fetto-fetale¹³, complicanza che può verificarsi esclusivamente nelle gravidanze gemellari monocoriali.

L'impiego dei test sierici nelle gravidanze multiple è ancora oggetto di discussione. Nei casi di gravidanze plurime con più di due feti, non è indicato l'uso dei test sierici e il metodo di screening consigliato è la misurazione della NT. Nelle gravidanze bigemine, alcuni autori sostengono che i test biochimici sono poco accurati anche quando il dosaggio degli analiti per il calcolo del rischio tiene conto della gemellarità e della corionicità¹⁴; altri ritengono che i test biochimici del primo trimestre siano in grado di discriminare con una buona attendibilità tra feti affetti e non da trisomia 21^{15,16}.

TRANSLUCENZA NUCALE AUMENTATA E ANOMALIE CROMOSOMICHE

Nei feti con corredo cromosomico normale lo spessore della NT, descritto dal 5°, 50° e 95° percentile (P), aumenta col crescere della lunghezza vertice-sacro; invece il 99° P è di circa 3,5 mm e non varia al variare della LVS. Questo andamento è probabilmente legato al fatto che la distribuzione dei valori della NT è il risultato dell'interazione di due distribuzioni distinte: una dipendente e l'altra indipendente dalla LVS (modello misto di distribuzione della NT)¹⁷. Questa modalità di distribuzione si ritrova sia nei feti con corredo cromosomico normale che nei feti con corredo cromosomico alterato: nelle due popolazioni cambiano la proporzione di feti che segue la distribuzione dipendente dalla LVS e quella che segue la distribuzione indipendente. Il 95% dei feti con corredo cromosomico normale ha un valore di NT che aumenta con l'aumentare della LVS, mentre solo il 5% ha valori di NT indipendenti dalla LVS. Nei feti affetti da anomalie cromosomiche lo spessore della nuca è indipendente dalla LVS in una proporzione che varia a seconda del tipo di anomalia cromosomica: 95% per la trisomia 21, 70% per la trisomia 18, 85% per la trisomia 13 e 80% per la monosomia X. Inoltre, nei feti affetti da anomalie cromosomiche, il valore medio della NT mostra delle differenze significative a seconda dei diversi difetti cromosomici: 3,4 mm nella trisomia 21, 5,5 mm nella trisomia 18, 4,0 mm nella trisomia 13 e 7,8 mm nella monosomia X. Nei feti euploidi il valore medio è 2,0 mm¹⁷.

La prevalenza di anomalie cromosomiche aumenta in maniera esponenziale con l'aumentare della NT, dallo 0,2% nei casi in cui la NT è compresa tra il 5° e il 95° P, al 3-4% nei feti con NT tra il 95° ed il 99° P, fino al 65% nei feti con TN uguale o maggiore a 6,5 mm¹⁸. Per quanto riguarda la distribuzione dei diversi tipi di anomalie cromo-

somiche nei feti con cariotipo patologico, circa il 50% dei feti sono affetti da trisomia 21, il 25% da trisomia 13 o 18, il 10% dalla monosomia X, il 5% da triploidia e il 10% da altri difetti cromosomici¹⁸.

TRANSLUCENZA NUCALE AUMENTATA E CARIOTIPO NORMALE

Un altro aspetto importante da considerare è il significato di una NT aumentata nei feti con corredo cromosomico normale. Circa il 5% dei feti con corredo cromosomico normale presenta valori di NT superiori al 95° P. I dati della letteratura dimostrano che questi feti, euploidi ma con NT aumentata, presentano un rischio aumentato di esiti perinatali sfavorevoli (morte intrauterina, malformazioni e sindromi geniche)¹⁸⁻²⁰. Come per le anomalie cromosomiche, l'incidenza di esiti perinatali sfavorevoli è tanto maggiore quanto maggiore è lo spessore della nuca (Tab. 1).

Per valori di NT tra il 95° e il 99° P, l'incidenza di aborti o morti endouterine è quasi sovrapponibile a quella della popolazione generale (1,3%), mentre è del 20% circa in caso di NT molto spesse (>6,5 mm)¹⁹. La maggior parte di queste morti endouterine avvengono entro la 20ª settimana di gravidanza e sono dovute all'estendersi dell'edema dalla regione retronucleare alla restante parte del corpo fetale (idrope fetale).

Anche la prevalenza di malformazioni aumenta con l'aumentare dello spessore della NT: dall'1,5% nei casi con NT al di sotto del 95° P, al 2,5% nei casi con TN compresa tra il 95° e il 99° P, fino a circa il 45% se la NT è uguale o maggiore a 6,5 mm^{18,19}. Le anomalie fetali più frequentemente riportate in associazione alla NT aumentata nei feti con corredo cromosomico normale sono quelle cardiache seguite da numerose altre condizioni quali l'ernia diaframmatica, l'onfalocele, le displasie scheletriche, le labiopalatoschisi. L'eterogeneità delle condizioni associate con una NT aumentata sta a significare che, dal punto di vista fisiopatologico, il meccanismo che determina l'accumulo di liquido in sede retronucleare non è univoco. I possibili meccanismi eziopatogenetici coinvolti comprendono: lo scompenso cardiaco in associazione con le anomalie cardiache congenite, la congestione dei vasi venosi del collo e del torace per situazioni di compressione delle strutture mediastiniche come nell'ernia diaframmatica e nelle displasie scheletriche, le alterazioni della matrice extracellulare come nelle anomalie cromosomiche o in alcune malattie dismetaboliche, le anomalie dello sviluppo o del funzionamento del drenaggio linfatico, come in alcune anomalie cromosomiche o neurologiche¹⁸.

Se il rischio di esiti perinatali sfavorevoli è direttamente proporzionale allo spessore iniziale della NT, la proba-

Tabella 1

Anomalie del cariotipo ed esiti perinatali sfavorevoli in relazione allo spessore della translucenza nucale^a

| Translucenza nucale | Difetti cromosomici (%) | Morte fetale (%) | Anomalie fetali maggiori (%) | Vivo e sano (%) |
|----------------------------|-------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|
| <95 ^o centile | 0,2 | 1,3 | 1,6 | 97 |
| 95-99 ^o centili | 3,7 | 1,3 | 2,5 | 93 |
| 3,5 – 4,4mm | 21,1 | 2,7 | 10,0 | 70 |
| 4,5 – 5,4mm | 33,3 | 3,4 | 18,5 | 50 |
| 5,5 – 6,4mm | 50,5 | 10,1 | 24,2 | 30 |
| > 6,5mm | 64,5 | 19,0 | 46,2 | 15 |

^ada Rif. 19

bilità di avere un bambino sano è correlata in modo inversamente proporzionale allo spessore iniziale della NT. La probabilità di avere un neonato sano va dal 92% nei casi con NT < 3,5 mm, al 20% nei casi con NT > 6,5 mm¹⁹.

CONCLUSIONI

Sulla base dei dati sopra riportati è possibile definire, per un determinato spessore di NT, la probabilità che quel feto ha di essere affetto da anomalie cromosomiche e/o di andare incontro ad un esito sfavorevole. La stima e la conoscenza dei rischi consentono all'ecografista, o all'esperto in diagnosi prenatale, di effettuare un *counseling* adeguato ed ai genitori di scegliere se sottoporsi o meno a un test invasivo e, se il cariotipo è normale, di seguire un appropriato *follow-up*.

Nei feti con NT aumentata e cariotipo normale è infatti opportuno effettuare a 20-22 settimane una dettagliata ecografia morfologica, comprensiva di ecocardiografia, allo scopo di escludere la presenza di eventuali anomalie strutturali fetali.

Nei feti con NT tra il 95° ed il 99° P la prevalenza dei difetti cromosomici è del 3-4% e la scelta di effettuare o meno un test invasivo dipenderà dal rischio paziente-specifico derivato dal Test combinato. La probabilità di avere un bambino senza anomalie è circa del 93%. In questo gruppo di feti, essendo l'incidenza delle malformazioni maggiori del 2,5% (mentre è dell'1,6% nei feti con NT < al 95° P), deve essere proposta un'accurata ecografia alla 20a settimana presso centri specializzati in diagnosi prenatale.

Nei feti con NT > al 99° P il rischio di aneuploidie è elevato. Ai genitori andrebbe offerta la possibilità di effettuare un esame del cariotipo fetale nel primo trimestre di gravidanza (villocentesi) e un'ecografia diagnostica a 20 settimane. Nei casi di NT molto spesse, e se le risorse assistenziali lo permettono, una valutazione dell'anatomia fetale potrebbe essere effettuata già attorno alla 16a settimana.

Quando all'ecografia della 20a settimana non vengono evidenziate anomalie fetali e la NT si è normalizzata, i genitori dovrebbero essere rassicurati sul fatto che il feto ha buone probabilità di nascere vivo e svilupparsi normalmente², soprattutto se i valori iniziali di NT erano < al 99° P¹⁹. Se all'ecografia della 20a settimana permane uno spessore aumentato della plica nucale, da solo o in associazione ad anomalie ecografiche anche minori, la possibilità che quel feto sia portatore di una sindrome genica è di circa il 10% e la probabilità che vada incontro a un ritardo dello sviluppo psicomotorio è del 3-5%^{18,19}.

In conclusione, la misurazione della NT insieme al dosaggio della free-βhCG e della PAPP-A rappresenta un buon metodo di screening delle anomalie cromosomiche con un'accuratezza diagnostica del 90% circa. Tuttavia, prima di offrire questo metodo come strategia di screening, è necessario che l'operatore abbia seguito un'adeguata formazione, che la metodologia di misurazione sia rigorosa e che vi sia un sistema di controllo della qualità degli operatori e dei laboratori.

Prima di effettuare l'ecografia per la NT è importante esporre alla coppia il significato di un test di screening che, per quanto accurato e correttamente eseguito, non è in grado di escludere la presenza di anomalie cromosomiche

fetali. Adeguatamente informata, e sulla base del rischio calcolato, la coppia dovrebbe autonomamente e consapevolmente scegliere se sottoporsi o meno a un test invasivo. È fondamentale spiegare ai genitori che una NT aumentata non è una patologia fetale ma solo un segno ecografico e che alcuni accertamenti successivi, pur non potendo fornirci certezze, daranno comunque importanti rassicurazioni sulla salute di quel neonato. Chi si occupa di screening delle anomalie cromosomiche e di diagnosi prenatale deve essere anche preparato a gestire l'impatto psicologico che deriva dalla comunicazione di una situazione in cui si configura un rischio aumentato di avere un bambino con un'anomalia cromosomica, cioè una situazione diversa da quella che la coppia si aspettava, ed a fornire, alla luce delle evidenze scientifiche, un *counseling* equilibrato che sia di supporto alle scelte dei genitori.

BIBLIOGRAFIA

1. **Nicolaides KH, Azar G, Byrne D et al.** Fetal Nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304: 867-9
2. **Nicolaides KH.** Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67
3. **Shuttelworth GE.** Mongolian imbecility. *Brit Med J* 1909;2:661-8
4. **Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H et al.** Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356-67
5. **Tabor A, Philip J, Madsen M.** Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93
6. **Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S.** Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3
7. **Faris-Mujezinovic F, Alfirevic Z.** Procedure-Related Complications of Amniocentesis and Chorionic Villous Sampling. *A Systematic Review. Obstet Gynecol* 2007;110:687-94
8. **Spencer K, Souter V, Tul N 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
9. **Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K et al.** Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6
10. **Kagan KO, Wright D, Baker A et al.** Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-24
11. **ACOG Practice Bulletin.** Screening for Fetal

- Chromosomal Abnormalities. Number 77, January 2007.
12. **Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K et al.** Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 1996;103:999-1003
 13. **Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K et al.** Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:86-9
 14. **Cuckle H.** Down syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3-4.
 15. **Vandercruys H, Faiola S, Auer M et al.** Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:551-3.
 16. **Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH.** Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers *Prenatal Diag* 2008;28:49-52
 17. **Spencer K.** Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000;20:91-5
 18. **Wright D, Kagan KO, Molinas FS et al.** A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:376-83
 19. **Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA et al.** Increased nuchal translucency with normal karyotype *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1005-21
 20. **Souka AP, Krampfl E, Bakalis S et al.** Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17
 21. **Michailidis GD, Economides DL.** Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17: 102-5
 22. **Bilardo CM, Muller MA, Pajkrt E et al.** Increased nuchal translucency and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:11-8

Per corrispondenza:

Dott.ssa Clara Sacchini
Via Camus 3 - 42100 Reggio Emilia
Tel.: 335 662798 - Fax: 0521 393661
e-mail: clarasacchini@email.it