

## Screening prenatale per la sindrome di Down: il governo della qualità nelle differenti fasi del processo. Esperienza del laboratorio dell'AO OIRM-Sant'Anna di Torino

Enza Pavanello, Varvara Guaraldo, Francesco Altare, Domenica Maturano, Anna Maltese  
Dipartimento Diagnostica e Servizi, AO OIRM-Sant'Anna, Torino

**RIASSUNTO** *In un laboratorio che si occupa di screening è di particolare importanza lavorare con elevate precisione ed accuratezza in modo da: ridurre l'errore nella stima del rischio, aumentare la Detection Rate e diminuire la False Positive Rate. Nel caso dei marcatori biochimici dello screening prenatale, le variazioni biologiche intra e inter-individuale sono elevate. Gli effetti sul calcolo del rischio vengono attenuati dall'uso di fattori correttivi per razza, abitudine al fumo, peso, presenza di più feti, diabete, fecondazione assistita e dall'utilizzo dei MoM. A questo scopo occorrono una opportuna valutazione e un continuo monitoraggio delle curve di regressione dei valori di mediana con l'età gestazionale e l'impiego di datazioni ecografiche accurate. Anche con coefficienti di variazione accettabili sui singoli dosaggi il calcolo del rischio ottenuto può oscillare del 20%. Le procedure di CQI e VEQ hanno consentito progressi sostanziali nella qualità dei risultati di laboratorio e possono essere applicate anche al calcolo dei MoM ed alla stima del rischio. La maggior parte degli errori si verifica nelle fasi extra-analitiche, meno standardizzate ed automatizzate. L'impatto delle imprecisioni nella misura delle concentrazioni dei marcatori e dell'età gestazionale sul calcolo del rischio è valutabile con simulazioni su valori di concentrazione corrispondenti a circa 1 MoM.*

**Parole chiave:** Qualità; Sindrome di Down; Marcatori; Screening

**ABSTRACT** *Down Syndrome prenatal screening: the quality in the different process steps. AO OIRM-S. Anna laboratory experience. When a laboratory performs prenatal screening tests, high precision and accuracy are very important to minimise errors in risk estimation, increasing so the Detection Rate and reducing the False Positive Rate. Inter and intra-individual biological variability are high in prenatal biochemical markers. To minimise their effects on risk evaluation we can make adjustments for race, weight, smoking, diabetic status, fetuses number, assisted reproductive technologies and we can use multiples of the median (MoMs). It's important to make and control regressions for markers medians vs gestational age and to obtain accurate ultrasound dating. About 20% variability may occur in risk evaluation even if all individual markers variation coefficients are good. Internal and external quality programs for precision and accuracy control allow to make progress in laboratory results. It's also possible to carry out IQ and EQ to MoMs calculation and risk evaluation. Most of errors come from extra-analytical phases because they haven't any standardization and/or automation. We can evaluate the impact of individual markers and gestational age imprecision on risk evaluation with simulation made on concentration markers corresponding to 1 MoM.*

**Key words:** Quality; Down's Syndrome; Markers; Screening

### INTRODUZIONE

I programmi<sup>1</sup> di screening prenatale richiedono un approccio multidisciplinare, che coinvolge ginecologi, ecografisti, laboratoristi e genetisti.

In questo quadro, il ruolo principale del laboratorio è quello di determinare i marcatori sierici nel sangue materno, utilizzando metodi immunometrici in grado di fornire dati affidabili, cioè accurati e precisi.

Molti strumenti sono oggi in grado di dare risultati eccellenti e spesso le deviazioni dalle prestazioni attese sono più collegabili alle modalità operative del laboratorio che alle caratteristiche generali del metodo utilizzato.

I marcatori biochimici determinabili nel siero materno per lo screening per la sindrome di Down (SD) e le anomalie del tubo neurale (DTN) sono principalmente: la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) e la

frazione libera della subunità  $\beta$  della hCG (free- $\beta$ hCG) al primo trimestre e l'AFP, l'hCG, l'uE3 e l'inibina A al secondo trimestre di gravidanza. Per il dosaggio di AFP è importante che l'intervallo di linearità del metodo utilizzato sia abbastanza ampio da consentire la determinazione delle concentrazioni di sieri normali e patologici per DTN, senza necessità di diluizione; mentre per l'estriolo non coniugato occorre che la sensibilità sia abbastanza elevata da consentire misure precise anche a livelli bassi di concentrazione.

In molti centri, soprattutto in quelli più grandi e strutturati, l'attività del laboratorio si estende fino alla valutazione dei MoM e alla stima del rischio. I MoM si ottengono riportando le concentrazioni dei marcatori sierici ai valori delle mediane relative all'età gestazionale considerata. Poiché le concentrazioni dei parametri biochimici dello screening variano in modo significativo con l'evolvere della

gravidanza, per esprimere correttamente il valore dei MoM, occorre un'accurata datazione dell'età gestazionale su base ultrasonografica.

I dosaggi dei marcatori biochimici ottimali sono quelli caratterizzati da precisione e accuratezza elevati, proprietà che consentono di ridurre l'errore nella stima del rischio ottenuta e quindi nella detection rate e nella false positive rate.

L'accuratezza analitica<sup>2</sup>, cioè l'accordo tra il risultato di una misura (o tra la media di una serie di misure) e il valore vero o convenzionale, è l'argomento centrale della VEQ che serve a valutare la prestazione analitica del laboratorio attraverso determinazioni specifiche, su campioni incogniti inviati a più centri. I campioni da analizzare devono essere caratterizzati da omogeneità e stabilità e avere matrice simile a quella degli esami routinari. I programmi di VEQ<sup>3</sup> promuovono il miglioramento delle prestazioni dei laboratori attraverso la produzione e la circolazione di dati, che consentono confronti e aiutano a scegliere i metodi migliori e ad individuare le aree in cui le determinazioni sono ancora poco affidabili.

La partecipazione è anonima: ad ogni laboratorio è assegnato un codice identificativo; ciascun partecipante riceve i campioni di controllo, esegue le analisi nei periodi stabiliti ed invia i risultati all'ente organizzatore, che, a sua volta, fornisce riepiloghi periodici contenenti l'analisi statistica dei dati. Il laboratorio può confrontare i propri risultati con quelli di tutti i partecipanti (bersaglio) o degli utilizzatori dello stesso metodo, valutare la precisione e l'accuratezza dei laboratori e dei metodi (stato dell'arte) e individuare le cause di eventuali risultati fuori controllo.

Fissati i dati ecografici e/o anamnestici, la procedura di VEQ può essere estesa al calcolo dei MoM ed alle stime del rischio, consentendo il controllo delle prestazioni anche su questi dati, che non sono puramente analitici.

La variabilità di un risultato di laboratorio<sup>4</sup> deriva dall'insieme di variabilità analitica (legata alle caratteristiche del metodo con cui si esegue la misurazione), variabilità preanalitica (dovuta a differenti condizioni di preparazione del paziente e del campione biologico) e variabilità biologica (derivante da condizioni biologiche proprie dell'individuo). Si definisce variabilità biologica intraindividuale (CV<sub>i</sub>) la fluttuazione casuale di un costituente dell'organismo, misurato in tempi diversi nello stesso individuo, e variabilità biologica interindividuale (CV<sub>g</sub>) la differenza nei risultati dello stesso costituente in individui diversi. La conoscenza della variabilità biologica ha importanti conseguenze sull'interpretazione dei risultati di laboratorio e sulla valutazione dei traguardi analitici per l'imprecisione dei metodi di determinazione.

Nel caso dei marcatori biochimici dello screening, le variazioni biologiche intra ed interindividuale sono elevate. I rispettivi effetti vengono attenuati dall'utilizzo di valori di mediana diversi per età gestazionale e di fattori di correzione per razza, abitudine al fumo, peso, presenza di più feti, diabete, fecondazione assistita. Poiché la valutazione<sup>5</sup> finale nel processo consiste nel definire se un risultato è sopra o sotto il livello decisionale (cut-off), la preoccupazione maggiore del laboratorio riguarda la variabilità analitica, lasciando un significato di minore importanza al Bias e all'errore totale.

In queste condizioni è difficile stabilire quale sia l'imprecisione accettabile, ma occorre utilizzare strumentazioni e operatività di massima precisione. Le riproducibilità bersaglio tipiche, per le concentrazioni corrispondenti all'età gestazionale media ed espressi come CV%, sono: <5% per AFP, PAPP-A e free-βhCG, <7% per hCG, <10% per uE3. Variabilità analitiche superiori comportano necessità di correzioni

L'impatto delle imprecisioni dei dosaggi sulla stima del rischio non è valutabile singolarmente, perché le variazioni di un parametro vanno combinate con quelle degli altri, ma in letteratura c'è un buon accordo tra gli autori sull'ipotesi che le variazioni analitiche acquistino particolare significato nei casi *border line*. Infatti, anche con coefficienti di variazione apparentemente accettabili, il valore del rischio ottenuto può oscillare del 20%<sup>6</sup>.

L'imprecisione analitica va monitorata attraverso un efficiente programma di CQI<sup>2</sup>. Esso comprende un insieme di procedure adottate per la verifica delle attività e dei risultati, per valutarne l'affidabilità attraverso l'analisi replicata di appropriati materiali, che dovrebbero avere matrice simile a quella dei campioni da analizzare. Le condizioni ottimali per i programmi di screening prenatale prevedono l'utilizzo di pool di controllo su più livelli, da analizzare e valutare in tutte le sedute analitiche, all'inizio ed alla fine della serie dei campioni, per rilevare anche eventuali derive. Abituamente il materiale non ha un valore atteso, stabilito all'origine: i laboratori assegnano valori bersaglio, mediante analisi ripetute e poi si assicurano che le determinazioni rimangano ben vicine a questi bersagli.

È generalmente accettato<sup>7</sup> che, per una stima adeguata del livello di imprecisione, occorrono 20 misure diverse, ottenute in giorni differenti, possibilmente includendo tutte le possibili fonti di variabilità (calibrazioni, operatori, lotti di reattivi). È bene verificare le carte di controllo e la loro conformità alle regole di Westgard<sup>8</sup>, anche se sono generalmente considerati accettabili i dati compresi nell'intervallo definito dalla media  $\pm 2$ ds.

Le sedute analitiche nelle quali il controllo di qualità non risulta conforme ai requisiti stabiliti vanno ripetute, previa eventuale risoluzione di errori, ricalibrazione o manutenzione dello strumento. Calibrare in ogni seduta analitica può migliorare la prestazione, ma solo se si applica un rigoroso controllo anche sull'andamento delle calibrazioni.

Sebbene siano state originariamente progettate per monitorare la determinazione delle concentrazioni analitiche, le procedure di CQI possono essere applicate anche al calcolo dei MoM ed alla stima del rischio. È infatti possibile testare in tutte le sedute anche un pool di controllo, inserito nella serie analitica come se fosse un normale campione e sottoporre successivamente i risultati ottenuti al calcolo dei MoM e alla stima del rischio, tenendo fissi l'età gestazionale, l'età biologica ed il peso di una paziente "virtuale": si ottiene una carta di controllo di qualità un po' inconsueta, mirata al valore del rischio, che consente una valutazione globale dell'imprecisione del dato di laboratorio prodotto.

Le variabili coinvolte aumentano decisamente, perché il calcolo dei MoM per i singoli parametri è funzione della curva di regressione mediana vs età gestazionale utilizza-

ta in quel momento. Scostamenti eccessivi dal valore medio del rischio potrebbero essere attribuiti all'utilizzo di mediane non appropriate e rendono opportuna una rivalutazione della curva di regressione.

L'implementazione<sup>9</sup> di nuove e più accurate tecniche e l'attuazione di specifici programmi di CQI e VEQ hanno consentito progressi sostanziali nella qualità dei risultati di laboratorio. Oggi la maggior parte degli errori si verifica nelle fasi extra-analitiche, soprattutto quelle a minor grado di standardizzazione ed automazione. Gli errori della fase pre-analitica incidono fino al 60-70% del totale e le cause più frequenti di non conformità sono i campioni non adeguati per qualità, quantità ed identificazione. Le procedure di certificazione ed accreditamento contemplano infatti, tra i requisiti essenziali di qualità, il monitoraggio della fase preanalitica e delle non conformità.

### L'ESPERIENZA TORINESE

Nel laboratorio dell'Azienda Ospedaliera OIRM-Sant'Anna di Torino sono state eseguite, nell'anno 2008, per il programma di screening prenatale, circa 80.000 determinazioni. Il programma di CQI prevede l'utilizzo di tre pool predisposti all'interno del laboratorio. Per ogni analita vengono analizzati due livelli di concentrazione, uno dei quali è dello stesso ordine di grandezza dei sieri analizzati in routine. I dati sono presentati in Tabella 1

Le medie ed i coefficienti di variazione (CV%) sono quelli ottenuti utilizzando lo strumento Autodelfia (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Monza) con calibrazione (curva completa) in ogni seduta analitica e controlli inseriti all'inizio ed al termine della seduta analitica. Le imprecisioni dei singoli parametri sono in linea con quelle dichiarate dal produttore (a parità di concentrazione). L'utilizzo del Pool E3 a concentrazione molto bassa di uE3 comporta un'imprecisione più elevata, ma è di particolare interesse. Infatti, se si riscontrano in una paziente valori di estriolo di questo tipo, dopo aver escluso l'eventuale morte fetale, si dovrebbe intraprendere un percorso diagnostico ulteriore, mirato alla valutazione del deficit della steroide-genesi fetale e/o placentare.

Un Pool D inserito come campione in tutte le sedute di analisi di AFP, hCG e uE3, utilizzando alternativamente i quattro aghi campionatori, è stato processato come se fosse il siero di una paziente, sottoposta a Triplo test, di 35

anni di età e 50 Kg di peso, con misura ecografica del diametro biparietale (BPD) pari a 34 mm, corrispondente a 15 settimane + 6 giorni di età gestazionale (GA). Si è ottenuta una stima media del rischio di trisomia 21 pari a 1:370 con CV=23%: l'effetto dell'imprecisione analitica, come si è già detto, acquista importanza quando il rischio stimato ha valori vicini a quello del cut-off (1:350)<sup>10</sup>.

Le imprecisioni nella misura delle concentrazioni dei singoli marcatori e della GA hanno un impatto sul calcolo del rischio, valutabile attraverso simulazioni su valori di concentrazione corrispondenti a circa 1 MoM, (valore centrale della popolazione dei risultati dei campioni). A questo scopo si possono utilizzare i dati relativi ai pool del CQI, ottenuti proprio raccogliendo un elevato numero di sieri di pazienti al primo o al secondo trimestre di gravidanza. Per definire l'imprecisione analitica si utilizzano gli intervalli di accettabilità del CQI e si procede al calcolo del rischio. Le simulazioni che seguono si riferiscono al Test integrato (PAPP-A al primo trimestre e AFP, hCG, uE3 al secondo trimestre), al Triplo test (AFP, hCG, uE3 al secondo trimestre) e al Test combinato (PAPP-A e free-βhCG al primo trimestre), che rappresentano i diversi percorsi offerti nel nostro laboratorio.

### Simulazione 1: Test integrato

Si valutano i MoM e il rischio di una paziente di 35 anni, 50 Kg di peso, lunghezza cranio-caudale (*Crown-Rump Length*, CRL) di 60 mm (corrispondente ad una GA pari a 12 settimane + 1 giorno) e Translucenza Nucale (NT) di 1,5 mm (circa 1 MoM). I marcatori biochimici hanno concentrazioni pari alle medie del controllo Pool D per i parametri del secondo trimestre e alla concentrazione del Pool E3 per la PAPP-A al primo trimestre.

I dati riportati in Tabella 2 indicano i MoM e le stime del rischio di trisomia 21 ottenuti, con il software Alpha versione 7.0q (*Logical Medical Systems*, Londra, UK), prima per le concentrazioni medie e poi sostituendo, uno alla volta, i valori medi con i valori minimo e massimo della Tabella 1.

Singolarmente, la variazione dell'uE3 è quella che causa l'impatto maggiore (da 1:5.000 a 1:12.000) sulla stima del rischio che comunque resta negativo. Si procede considerando le stesse variazioni non più singolarmente, ma inserendo prima contemporaneamente i valori che migliorano (cioè riducono) il rischio (AFP, uE3, PAPP-A massimi e hCG minima) e poi, di nuovo contemporanea-

**Tabella 1**  
Valori analitici sieri programma di CQI

Parametro	controllo	media	CV (%)	ds	intervallo di accettabilità		dichiarato	
					minimo	massimo	media	CV /%
hCG (U/mL)	Pool G	2.586	2,76	71,5	2.443	2.729	153,3	4,9
	Pool D	42.877	3,53	1512	39.853	45.901	1.866	3,2
AFP (U/mL)	Pool G	105	1,96	2,06	101	109	19,3	3,2
	Pool D	28,1	2,31	0,65	26,8	29,4	329	5,6
uE3 (ng/mL)	Pool E3	0,25	11,0	0,04	0,17	0,33	0,6	7,3
	Pool D	0,817	6,12	0,05	0,717	0,917	1,6	5,5
PAPP-A (mU/L)	Pool E3	3.165	2,66	84,2	2.997	3.333	3.047	4,2
	Pool G	891	2,71	24,2	843	939	481	3,5
Free-βhCG (ng/mL)	Pool E3	51,9	3,85	2,00	47,9	55,9	157	4,4
	Pool D	23,8	2,61	0,62	22,6	25,0	24	4,3

## Screening e diagnosi prenatale

**Tabella 2**

Valori di rischio per trisomia 21 ottenuti utilizzando rispettivamente la concentrazione media, minima e massima ottenuta su sieri di CQI e con paziente simulata per un Test integrato

	concentrazione (media)	MoM	rischio	concentrazione (minimo)	MoM	rischio	concentrazione (massimo)	MoM	rischio
<b>AFP (U/mL)</b>	<b>28,1</b>	0,94		<b>26,8</b>	0,90	1:6.400	<b>29,4</b>	0,99	1:9.600
<b>uE3 (ng/mL)</b>	<b>0,817</b>	1,06	1:7.900	<b>0,717</b>	0,93	1:5.000	<b>0,917</b>	1,19	1:12.000
<b>HCG (kU/L)</b>	<b>42.877</b>	1,22		<b>39.853</b>	1,13	1:9.000	<b>45.901</b>	1,30	1:7.000
<b>PAPP-A (mU/L)</b>	<b>3.165</b>	1,08		<b>2.997</b>	1,02	1:7.700	<b>3.333</b>	1,13	1:8.100

mente, i valori che peggiorano il rischio (AFP, uE3, PAPP-A minimi e hCG massima). Si ottengono stime (Tab. 3) per le quali, ancora una volta, non cambiano le indicazioni cliniche, ma differenti dal punto di vista puramente numerico.

La variabilità nella stima del rischio attribuibile all'imprecisione nella datazione ecografica è, nel caso del Test integrato, meno importante e può essere valutata attribuendo diversi valori di CRL alle concentrazioni dell'ultima colonna di Tabella 3, che portavano a una stima del rischio pari a 1:3.500 (Tab. 4).

### Simulazione 2: Triplo test

Gli effetti delle imprecisioni analitica ed ecografica diventano più determinanti se si considerano i parametri del secondo trimestre di gravidanza. Riprendendo i dati di Tabella 3 per i soli parametri del Triplo test (hCG, AFP e uE3), attribuiti a una paziente di 35 anni di età e 50 kg di peso, con BPD pari a 34 mm (GA: 15 settimane + 6 giorni) si ottiene, per l'imprecisione analitica, una variabilità che comporta il

**Tabella 3**

Stessa situazione di Tabella 2 utilizzando simultaneamente i livelli dei CQI che migliorano (AFP, uE3, PAPP-A massimi e hCG minima) o peggiorano (AFP, uE3, PAPP-A minimi e hCG massima) il rischio. Applicazione al Test integrato

	concentrazione (media)	MoM	rischio	concentrazione (minimo)	MoM	rischio	concentrazione (massimo)	MoM	rischio
<b>AFP (U/mL)</b>	<b>28,1</b>	0,94		<b>29,4</b>	0,99		<b>26,8</b>	0,90	
<b>uE3 (ng/mL)</b>	<b>0,817</b>	1,06	1:7.900	<b>0,917</b>	1,19	1:1.700	<b>0,717</b>	0,93	1:3.500
<b>HCG (kU/L)</b>	<b>42.877</b>	1,22		<b>39.853</b>	1,13		<b>45.901</b>	1,30	
<b>PAPP-A (mU/L)</b>	<b>3.165</b>	1,08		<b>3.333</b>	1,13		<b>2.997</b>	1,02	

**Tabella 4**

Stessa situazione di Tabella 3 (condizioni peggiorative) con modifica del CRL

RISCHIO		
CRL=55mm GA=12	CRL assegnato (60mm) GA=12+1	CRL=65mm GA=12+3
1:4.400	1:3.500	1:1.600

**Tabella 5**

Stessa situazione di Tabella 3 con applicazione ai parametri del Triplo test

	concentrazione (media)	MoM	rischio	concentrazione (minimo)	MoM	rischio	concentrazione (massimo)	MoM	rischio
<b>AFP (U/mL)</b>	<b>28,1</b>	0,89		<b>29,4</b>	0,93		<b>26,8</b>	0,85	
<b>uE3 (ng/mL)</b>	<b>0,817</b>	0,91	1:580	<b>0,917</b>	1,02	1:1.200	<b>0,717</b>	0,80	1:260
<b>HCG (kU/L)</b>	<b>42.877</b>	1,40		<b>39.853</b>	1,30		<b>45.901</b>	1,50	

passaggio da test negativo a test positivo (Tab. 5).

Valutando diverse età gestazionali per le concentrazioni che peggiorano il rischio, si ottengono i dati di Tabella 6.

### Simulazione 3: Test combinato

Un'ultima simulazione interessante è quella che applica gli stessi ragionamenti al Test combinato, che prevede il dosaggio di free-βhCG e PAPP-A e misura della NT al primo trimestre di gravidanza. La valutazione del rischio per una paziente con caratteristiche: 35 anni, 50 Kg di peso, 75 mm di CRL, 0,97 MoM di NT e marcatori biochimici pari alle concentrazioni medie del Pool E3, con l'approccio usato nelle Tabelle 3 e 5, conduce ai dati riportati in Tabella 7.

Valutando diverse GA per le concentrazioni che peggiorano il rischio, si ottengono i dati di Tabella 8.

## CONCLUSIONI

Un efficace programma di screening richiede al labora-

torio di utilizzare metodi strumentali affidabili, le cui prestazioni sono monitorate attraverso i programmi di VEQ e di CQI, apportando tempestivamente tutti gli interventi correttivi necessari.

Per ottimizzare i risultati va perseguita la riduzione dell'imprecisione analitica, attraverso la scelta di strumentazione idonea, l'esecuzione frequente e attenta delle manutenzioni periodiche, il monitoraggio continuo del CQI e la ripetizione delle serie che non si rivelano conformi, eventualmente dopo ricalibrazione dello strumento.

**Tabella 6**

Stessa situazione di Tabella 5 (condizioni peggiorative) con modifica del BPD

RISCHIO		
BPD=33mm GA=15+4	BPD assegnato (34mm) GA=15+6	BPD=35mm GA=16+1
1:530	1:260	1:120

**Tabella 7**

Stessa situazione di Tabella 3 con applicazione ai parametri del Test combinato

	concentrazione (media)	MoM	rischio	concentrazione (minimo)	MoM	rischio	concentrazione (massimo)	MoM	rischio
<b>PAPPA (U/mL)</b>	<b>3.165</b>	0,66	1:1.200	<b>3.333</b>	0,70	1:1.600	<b>2.997</b>	0,63	1:930
<b>Free-BHCG (ng/mL)</b>	<b>51,9</b>	1,36		<b>47,9</b>	1,26		<b>55,9</b>	1,47	

**Tabella 8**

Stessa situazione di Tabella 7 (condizioni peggiorative) con modifica della GA (CRL)

RISCHIO			
CRL=60mm GA=12+1	CRL=65mm GA=12+3	CRL=70mm GA=12+4	CRL assegnato (75mm) GA=12+6
1:2.800	1:2.200	1:1.800	1:1.200

Quando il laboratorio fornisce non solo il dato analitico, ma anche il calcolo dei MoM e la stima del rischio, occorre ottimizzare inoltre la fase di calcolo, utilizzando mediane ottenute dalla propria popolazione, costantemente monitorate e, se necessario, sottoposte a nuova valutazione, ma anche riducendo al massimo gli errori extra-analitici, attraverso l'informatizzazione delle operazioni di inserimento di dati.

Nelle simulazioni effettuate, il Triplo test (AFP, uE3, hCG), eseguito al secondo trimestre di gravidanza, si è

rivelato più sensibile alle imprecisioni analitica e della datazione ecografica, che hanno causato un'elevata variabilità nella stima del rischio, mentre il Test integrato (PAPP-A e NT al primo trimestre e Triplo test al secondo trimestre) e il Test combinato (free-βhCG, PAPP-A e NT al primo trimestre) sono apparsi più robusti, con stime del rischio meno variabili in funzione delle imprecisioni legate alla fase analitica o alla datazione ecografica.

## BIBLIOGRAFIA

- Ellis A.** The role of UK NEQAS Controls in PNS. Brahm's forum Prenatal screening-Cambridge, March 31th 2006
- Manini P.** La qualità del dato e l'interpretazione dei risultati del monitoraggio biologico. G Ital Med Lav Erg. 2004;26,4:324-30
- <http://www.ifc.cnr.it/eqas/>
- Pagani F, Panteghini M.** Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Spedali Civili, Brescia. Variabilità biologica dei marcatori biochimici ossei: significato e implicazioni pratiche. <http://www.biomedica.net/main/editoria/bc/bc10/3.html>
- Prince CP, Christenson RH, Dorizzi RM, et al.** La Medicina di laboratorio basata sulle prove di efficacia dai principi agli outcome. II Edizione. Biomedica Source Books 2008
- Serdar MA.** The effects of analytical factors on second trimester risk estimation. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2006;93:28-32
- DDG 32856 19/12/2000 Regione Lombardia-Sanità Linee guida su "Controllo di Qualità Interno nel servizio di Medicina di Laboratorio"
- <http://www.westgard.com/mltirule.htm>
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M et al.** Raccomandazioni per la rilevazione e la gestione dei campioni non idonei nei laboratori clinici. Biochimica clinica 2007;31:216-24.
- Dall'Amico D, Perona M, Bollati C et al.** Schema di proposta di un programma per la diagnosi della sindrome di Down mediante screening biochimico ed analisi del cariotipo fetale del 2°trimestre di gravidanza per la regione Piemonte. Ligand Assay 2000;5:14-24.

Per corrispondenza:

Dott.ssa Enza Pavanello  
Azienda Ospedaliera OIRM-Sant'Anna  
C.so Spezia 60 - 10126 Torino  
e-mail: enza.pavanello@oirmsantanna.piemonte.it