

I software per il calcolo di rischio di cromosomopatie in gravidanza (Rassegna)

Marta Paggini

UO Laboratorio analisi chimico-cliniche e microbiologiche, ASL 8, Arezzo

RIASSUNTO *Esistono vari software per il calcolo di rischio di cromosomopatie in gravidanza e la scelta è difficile nella messa a punto del servizio da offrire alle gestanti. I software infatti si possono acquisire con modalità diverse: alcuni vengono offerti ai laboratori, altri agli ecografisti; alcuni sono abbinati a reagenti, altri a particolari ecografi; alcuni sono indipendenti. Alcuni permettono un solo tipo di screening, altri sono più flessibili. La materia è resa ancora più complessa dall'esistenza di due brevetti, che riguardano uno l'uso di un marcatore, l'altro un tipo di calcolo. Nel lavoro si mette in evidenza anche la eterogeneità nei calcoli, riferendosi ad una gravidanza, dai valori discordanti fra loro, che dopo essere stata classificata a basso rischio, è esitata in un bimbo Down: un caso quindi falso negativo.*

Parole chiave: Screening; Calcolo di rischio; Calcolo dei MoM; Controllo di qualità epidemiologico

ABSTRACT *Softwares for chromosomopatry risk evaluation in pregnancy. Various softwares for Down's risk calculation are available today; the choice in managing the offer to pregnant women is therefore very difficult. Softwares can be purchased in different ways: some are offered to Laboratories, some to gynaecologists who perform ultrasound scans, some are joined to reagents, some are linked to ultrasonographs. Some softwares allow only one kind of test, others are more flexible. The matter is even more complicated because of two patents, one on a marker, the other on a kind of calculation. In this essay, the variety of results is described as well, using the data of a pregnancy, classified at low risk and afterwards exited in a Down's baby: a false negative case.*

Key words: Screening; Risk calculation; MoMs calculation; Epidemiological quality control

INTRODUZIONE

I software per il calcolo di rischio per cromosomopatie oggi disponibili in Italia sono diversi: alcuni vengono proposti ai Laboratori di analisi in associazione o meno con reagenti specifici, altri vengono offerti agli ecografisti. Appartengono al primo gruppo Alpha (*Logical Medical System*, Londra, UK), Prisca (Typolog, Siemens HealthCare, Milano) e Lifecycle (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Monza), mentre appartengono al secondo gruppo i software della *Fetal Medicine Foundation* – FMF (*The Fetal Medicine Foundation*, Londra, UK) e Scatest (SIDiP, Società Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno Fetale, Roma) Di Alpha sono contemporaneamente presenti sul mercato due versioni: la versione in ambiente DOS, più vecchia e più diffusa e la nuova versione in ambiente *Windows*. Le due versioni, simili per utilizzo, sono molto diverse per la grafica e soprattutto per la tipologia di calcolo.

SOFTWARE TRADIZIONALI E SOFTWARE SEMPLIFICATI

I due gruppi di software, per laboratori e per ecografisti, possono anche essere descritti come software "tradizionali" e software "semplificati", intendendo con il termine tradizionali quelli che si rifanno alla logica di funzionamento del primo commercializzato, che è stato Alpha.

I software tradizionali prevedono un maggiore coinvolgimento dell'utilizzatore nel controllo dei dati raccolti, mentre i software semplificati sono stati sviluppati per l'uso in ambulatorio medico e sono quindi di più semplice utilizzo.

Nei software tradizionali, l'utilizzatore è responsabile del controllo dei dati inseriti, che si esplica con l'esecuzione periodica del controllo di qualità epidemiologico e, nel caso di controllo insoddisfacente, con il ricalcolo delle mediane di riferimento, che sono alla base del calcolo dei MoM. Pertanto l'utilizzatore è responsabile in prima persona della qualità delle prestazioni del test di screening.

I software semplificati sono nati per essere usati in ambulatori medici, quindi da professionisti impegnati principalmente a fornire misurazioni ecografiche; pertanto la semplificazione prevede che sia la costruzione delle mediane di riferimento, che il loro successivo controllo, siano gestiti direttamente dalla casa madre e l'utilizzatore si limiti ad inserire i dati della gestante e a calcolare il rischio. In questi software le curve mediane di riferimento sono curve cumulative, multicentriche, che non prevedono alcun tipo di ottimizzazione sulla realtà locale. Nella filosofia di lavoro proposta dalla FMF è anzi inutile ricalcolare le mediane, perché la grossa mole di numeri raccolti da tutto il mondo ha ormai reso le mediane cumulative stabili. Ciò è indiscutibilmente vero, ma è altrettanto vero e indiscutibile che le mediane locali non sono uguali alle mediane cumulative internazionali, perché la popolazione locale è diversa da quella internazionale.

E' da segnalare che alcuni medici ecografisti si sono fatti l'idea di una maggiore sicurezza (intesa come garanzia di qualità) dei software di tipo semplificato. In realtà, ciò è vero se si confrontano questi software chiusi con modalità di lavoro non accurate, dove l'utilizzatore non esegue o esegue troppo poco i controlli sui dati raccolti, con un prevedibile scadimento delle prestazioni dello screening. Al contrario, se un software tradizionale viene usato nel

modo corretto, le mediane locali che utilizzano dati di quello strumento e di quella popolazione sono necessariamente migliori delle mediane cumulative, il calcolo dei MoM è di conseguenza più accurato e le prestazioni dello screening saranno le migliori possibili, perché ottimizzate al massimo.

La materia è ulteriormente complicata dall'esistenza di brevetti: uno che riguarda un marcatore ed uno che riguarda un test. Il marcatore coperto da brevetto è la frazione libera della subunità β della hCG (free- β hCG); il brevetto apparteneva a James Macri e risale al 1994; riguarda sia la misura della concentrazione dell'ormone, sia l'utilizzo del dato nei calcoli di rischio. Il brevetto è stato acquistato nel 2006 da PerkinElmer. Il test brevettato è il Test Integrato, cioè l'utilizzo nello stesso calcolo di rischio di rapporti di verosimiglianza (*Likelihood Ratio*, LR) provenienti da misure effettuate in momenti diversi della gravidanza. Questo brevetto appartiene al Prof. Nicholas Wald, cioè in pratica alla società proprietaria di Alpha.

A tutt'oggi le due compagnie coinvolte (PerkinElmer e *Logical Medical Systems*) sono impegnate in un contenzioso legale al quale non è stata trovata ancora una soluzione e che ha delle conseguenze pratiche per gli utilizzatori.

SOFTWARE TRADIZIONALI

I software per laboratori hanno una logica di funzionamento simile fra loro e sono, di fatto, più simili di quanto possano sembrare. Non essendo destinati agli ambulatori medici, ma a specialisti che trattano più con i numeri che con l'utenza, sono più complessi da gestire e richiedono tutti un certo periodo di addestramento. Vengono forniti con procedure completamente diverse fra loro, in qualche caso insieme ai reattivi, ma sono sempre corredati di mediane per iniziare a lavorare e prevedono che, dopo un certo numero di campioni, l'utilizzatore, con le apposite funzioni, controlli la ottimizzazione delle mediane ed eventualmente le ricalcoli, basandosi sui valori misurati dal proprio strumento e sulla propria popolazione.

Tutti e tre i software analizzati consentono una serie di valutazioni statistiche sulle prestazioni, come per esempio il calcolo della quota dei positivi, la distribuzione di età delle gestanti, ecc. Tutti hanno possibilità di accesso differenziate, da un livello di *administrator*, che permette anche la configurazione degli utenti, a livelli di utilizzo più semplici.

Alpha

Il software Alpha, il più vecchio in circolazione e una volta abbinato a reattivi dedicati RIA, viene oggi installato gratuitamente, ma si pagano i referti, detti crediti, ad un prezzo che varia in relazione al tipo e al numero di crediti acquistato. Con Alpha si possono eseguire: il test al primo trimestre biochimico o combinato, il test al secondo trimestre (Triplo test o Quadruplo test) ed il Test Integrato. Alpha esiste nella vecchia versione operante in ambiente DOS e nella nuova versione operante in ambiente *Windows*, ma il contenzioso in atto con PerkinElmer ha avuto come conseguenza la sua impossibilità a continuare a configurare la free- β hCG tra i marcatori a partire dalla

prima metà del 2007. Pertanto tutte le versioni acquisite da quel periodo in poi, sono prive del suddetto marcatore, sia al primo che al secondo trimestre. Al momento, a tutela della clientela, è stata trovata una soluzione di comodo, che è quella di permettere l'inserimento del marcatore da parte dell'utilizzatore stesso, che deve anche inserirne tutti i parametri, consultando le tabelle dello studio SURUSS, senza alcuna assistenza da parte della *software house*. L'operazione è abbastanza complessa e richiede una buona esperienza col programma. La versione che oggi dà questa possibilità è la 7.0.

E' proprio l'aggiornamento dei parametri di calcolo sulla base dello studio SURUSS che ha fatto sì che Alpha *Windows* sia un programma di calcolo diverso da Alpha DOS.

Il funzionamento di Alpha è simile a quello dei software concorrenti. C'è la parte di gestione della paziente, il *Data Entry*, con le successive fasi di calcolo di rischio e preparazione dei referti; c'è l'archivio dove i casi possono essere ricercati ed anche modificati e ricalcolati; nel menù *System* ci sono tutte le funzioni che hanno a che fare con i calcoli, come per esempio il ricalcolo di mediane (Fig. 1); nel menù *Statistics* si esegue il controllo di qualità epidemiologico.

Il referto è piuttosto rigido, essendo gli specialisti di *Logical Medical System* contrari a permettere personalizzazioni.

Sono da segnalare, inoltre, alcune funzioni particolari di Alpha: una è la funzione *What-If*, che permette di inserire in una apposita schermata i dati in MoM ed eseguire simulazioni di calcolo. Può essere utile, per esempio, per unire insieme MoM provenienti da laboratori diversi.

L'altra funzione è il calcolo delle prestazioni attese con le varie associazioni di marcatori, data la distribuzione di età della popolazione in esame. Infatti le prestazioni di un test di screening dipendono anche dalla popolazione testata: l'aumento della età delle donne, comporta infatti (con tutti i test e con tutti i software) un aumento della quota dei risultati positivi (cioè una diminuzione della specificità) ed un aumento della sensibilità, poiché aumenta la prevalenza della malattia.

Prisca

Il programma Prisca, della *software house* tedesca Typolog, acquisito e distribuito da Siemens HealthCare insieme alla strumentazione Immulite, con un costo iniziale per l'installazione; il successivo uso è gratuito.

Il programma viene fornito con mediane italiane che permettono un inizio d'uso immediato, ma consente il ricalcolo delle mediane non appena il numero dei campioni è adeguato. Prisca permette l'esecuzione del test di screening al primo trimestre (biochimico o combinato) e del test al secondo trimestre (Triplo test e/o Quadruplo test).

Nel menu Funzioni di servizio e poi Statistiche si possono osservare i parametri che servono per il controllo di qualità epidemiologico mentre selezionando la voce Mediane si possono calcolare le nuove mediane, utilizzando i propri valori (Fig. 2).

Il referto è parzialmente personalizzabile, anche differenziandolo a seconda del medico richiedente.

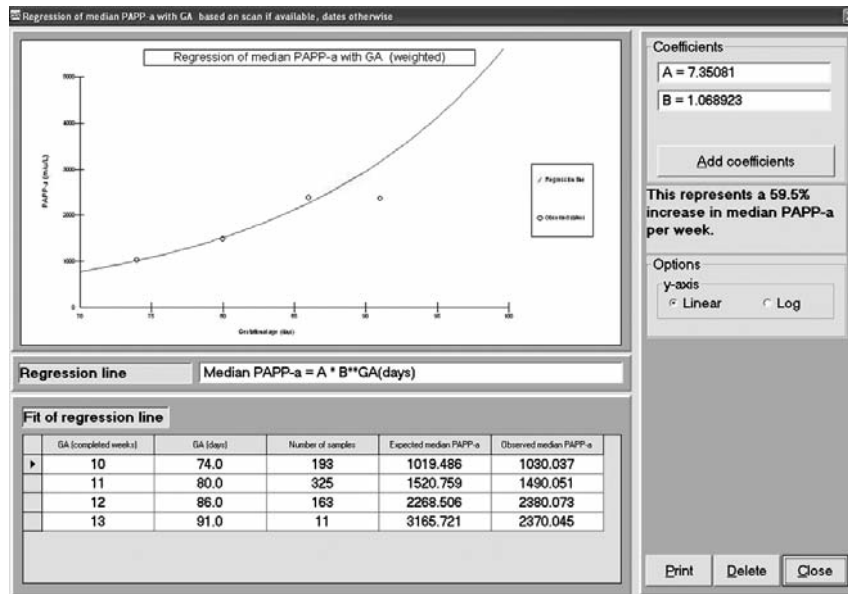


Figura 1 Software Alpha (versione in ambiente Windows): esempio di ricalcolo delle mediane

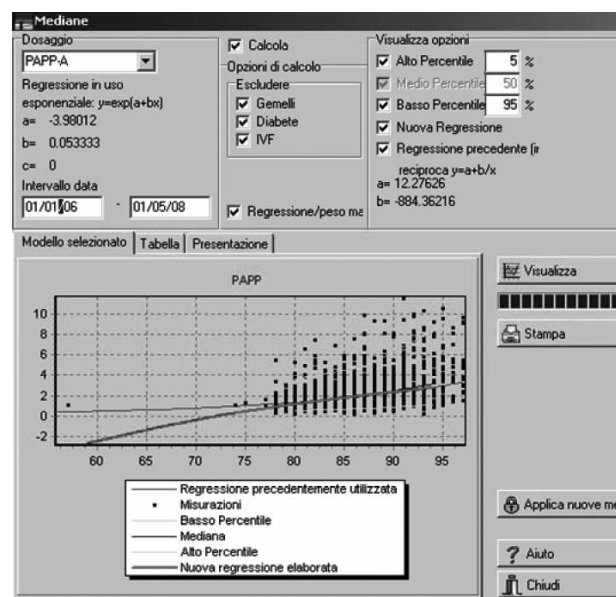


Figura 2 Software Prisca: esempio di ricalcolo delle mediane

Lifecycle

Lifecycle PerkinElmer è il programma di calcolo di rischio che PerkinElmer distribuisce ai suoi clienti insieme alla strumentazione AutoDelfia o Delfia Express. E' collegato ad un altro software, Elipse, che è il motore di calcolo vero e proprio e contiene le mediane di riferimento. Lifecycle permette l'esecuzione del test di screening al primo trimestre (biochimico o combinato) e del test al secondo trimestre (Triplo test). In Lifecycle c'è un ampio menu di inserimento dei dati delle pazienti, completamente in inglese nella versione 3, che porta alla elaborazione dei referti. Le maschere di inserimento sono personalizza-

bili, eliminando campi che non sono utilizzati. Anche il referto è parzialmente personalizzabile.

Sempre all'interno di Lifecycle, nel menu *Data Center*, sono presenti le funzioni statistiche che permettono il controllo di qualità epidemiologico (*performance monitoring*, riportato in Figura 3). L'eventuale ricalcolo delle mediane di riferimento avviene sul programma Elipse.

SOFTWARE PER ECOGRAFISTI

Astrai

FMF è una società scientifica di ecografia fondata a

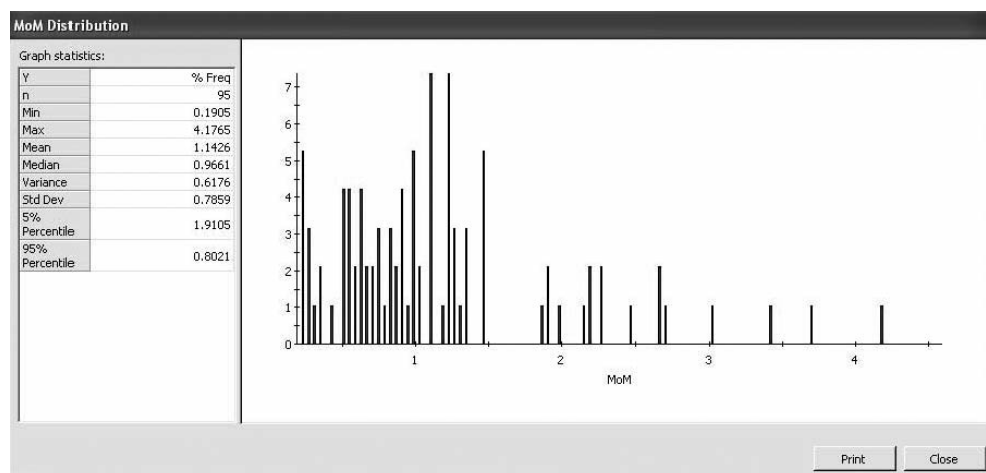


Figura 3
Software Lifecycle: controllo di qualità epidemiologico

Londra negli anni 90 dal Prof. Kypros Nicolaides, al quale va il merito di avere introdotto la misura della Translucenza Nucale (TN) nella medicina fetale e di avere elaborato in seguito le regole per la standardizzazione della sua misura, facendole acquisire le proprietà del marcatore da usare nei calcoli di rischio di cromosomopatie.

La FMF patrocina in tutto il mondo corsi di ecografia, finalizzati anche all'ottenimento del *Certificate of competence*. Questi corsi prevedono lezioni teoriche, lezioni pratiche e un addestramento pratico, durante il quale il medico deve raccogliere le immagini di un certo numero di casi (il *logbook*), che verranno giudicate a Londra da una apposita commissione. Attualmente il *logbook* richiesto è di 10 immagini, di ognuna delle quali vengono valutate 6 caratteristiche. Superate tutte le prove ed ottenuta la certificazione, gli ecografisti possono acquistare il software di calcolo del rischio, dietro pagamento di una piccola somma (50 €).

Il software che viene solitamente fornito ai medici accreditati si basa su un motore di calcolo tedesco, che si chiama Astraia. Oltre ad Astraia, FMF partecipa ad un altro software, *ViewPoint* (*General Electric Healthcare*, Wessling, DE), legato alla strumentazione ecografica e destinato ad un utilizzo multi-utente, per esempio in un ambulatorio ospedaliero.

I software della FMF permettono solo l'esecuzione dei test di screening al primo trimestre, solo ecografico o combinato con la biochimica. Sarebbero pertanto da gestire in altro modo le pazienti che arrivano in ritardo e che possono eseguire solo il Triplo o Quadruplo test.

Astraia ha un menu piuttosto semplice: alla voce Pazienti si inseriscono i dati delle pazienti, in varie pagine che riguardano i dati anagrafici, ecografici, biochimici ed il calcolo del rischio; la voce Richieste costituisce il *database*; la voce *Audit* permette di vedere in due modi una elaborazione statistica dei dati raccolti, tabulati contro quelli di riferimento, che sono fissi; alla voce Opzioni si possono definire alcune opzioni di calcolo, di stampa e si aggiorna la licenza. Non è prevista alcuna funzione di ricalcolo o aggiornamento delle mediane di riferimento.

Il pregio indiscutibile di questo software è lo stretto controllo che la FMF esercita sulla qualità delle misure

ecografiche dei suoi utilizzatori, richiedendo l'invio annuale dei dati e valutandone il livello tecnico. Se la qualità riscontrata non è ritenuta sufficiente, il software non viene prorogato ed il medico è costretto a sottoporsi a nuove verifiche. Il modello FMF ha avuto anche il merito di avere permesso calcoli di rischio in ambulatori medici e su un numero di casi molto ridotto rispetto a quello che afferisce ad un centro più grosso, come un laboratorio centrale.

Riguardo alla parte biochimica, l'atteggiamento della FMF è di tipo autoreferenziale; infatti la FMF elenca i requisiti per certificare essa stessa i laboratori, che sono facilmente reperibili nella apposita pagina del sito Internet². Alcune delle condizioni richieste sono ovvie, perché fanno parte della normale pratica di laboratorio, come l'esecuzione di un controllo di qualità intralaboratorio e di uno interlaboratorio. Non è altrettanto ovvia l'imposizione della scelta fra due sole ditte di reattivi, definite certificate, quando ne esistono altre ed uno dei metodi utilizzato più diffusamente (2 laboratori su 3 nella Regione Toscana nel 2007), che è il sistema Immulite (Siemens Healthcare), ne è escluso. In realtà l'unico metodo accettato fino a qualche tempo fa era Kryptor (BRAHMS, Henningsdorf, DE), come si può trovare in alcuni vecchi documenti reperibili in rete. Successivamente è stata accettata anche la tecnologia Delfia di Perkin Elmer e l'esistenza del brevetto potrebbe fornire una spiegazione a questa estensione. Non esistono però motivi validi che permettano di dire che un metodo immunometrico sia migliore di un altro nel dosaggio di ormoni proteici, se le misure sono anche corredate da valori mediani di riferimento aggiornati, che permettono di calcolare correttamente i relativi MoM.

Comunque il problema può essere aggirato facilmente se il laboratorio fornisce al medico un referto di rischio biochimico, dal quale il medico può prendere i MoM (anche già corretti per peso materno) e inserirli nel programma. Il programma di calcolo Astraia accetta anche l'inserimento dei MoM, ma la FMF si è tutelata contro questo uso, facendo stampare nel referto che "i dosaggi sono eseguiti in un laboratorio non certificato" o con "metodo non certificato".

Essendo il programma Astraia concepito per l'uso negli ambulatori ecografici, dà in un certo senso una precedenza alla esecuzione della misura della TN e non permette

l'inserimento di dati biochimici tra 10 settimane + 0 giorni e 10 + 6, quando la misura della TN non può ancora essere eseguita. In realtà nella 11° settimana, i dosaggi della proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) e free-βhCG sarebbero possibili, anzi è proprio il periodo in cui le distribuzioni di PAPP-A sani/affetti sono meno sovrapposte. Pertanto, l'utilizzo dei MoM calcolati altrove, anziché quello delle concentrazioni, renderebbe possibile eseguire il prelievo una settimana prima della ecografia, evitando di pressare il laboratorio con l'organizzazione di dosaggi urgenti, difficilmente realizzabili in ospedali di medie dimensioni, vista la bassa numerosità delle serie.

La funzione *Audit* del programma permette di visualizzare in due modi diversi, tutti i parametri inseriti dall'ecografista nel suo database, sia la NT che i dati biochimici. I grafici fanno vedere sia le misure tabulate contro la curva mediana di riferimento che i MoM tabulati contro la gaussiana di riferimento. Questi grafici non hanno niente a che vedere con la possibilità di aggiornare le mediane, ma danno una visualizzazione immediata della qualità del lavoro dell'ecografista e dei dati biochimici inseriti (Fig. 4).

Mentre è nota la modalità con cui la casa madre controlla le misure di NT dei singoli utilizzatori, non è noto in che modo i valori biochimici vengano controllati e aggiornati. Inoltre lo stesso medico può inserire nel suo software valori provenienti da laboratori diversi, senza nessuna identificazione.

Nel menu Opzione si trovano alcune opzioni di configurazione fra cui la possibilità di scegliere se calcolare il rischio al momento del prelievo o all'epoca del parto; di base le versioni rilasciate da FMF sono impostate al prelievo.

Scatest

Scatest è un software italiano, distribuito dalla SIDiP, una società scientifica collegata al gruppo privato Artemisia. La società organizza corsi per ecografisti, con esame finale, dopo i quali, per la spesa di 50 euro, rilascia il software di calcolo Scatest.

L'uso del software viene rinnovato annualmente previo invio da parte dell'ecografista del file con le sue misure e una valutazione della loro qualità. Il meccanismo è simile a quello della FMF, ma – viene riferito – con una probabilmente minore severità di valutazione.

Il software ha un menù Paziente di gestione della paziente, un database (Tabelle) ed un menu di configurazione (Utilità). Manca completamente, rispetto al software precedente, la parte di *Audit*, anche solo per visualizzare in modo elementare la distribuzione dei dati inseriti, sia ecografici che biochimici.

Molto interessante è la parte di inserimento dati della gestante ed il successivo calcolo di rischio. Il software infatti è molto flessibile, superiore a tutti gli altri descritti fino ad ora, perché permette il calcolo del rischio al primo trimestre solo ecografico con l'utilizzo di vari marcatori ecografici (NT, osso nasale, reflusso della valvola tricuspide), oppure combinato con la biochimica; permette il calcolo del rischio al secondo trimestre, sia ecografico, con una serie di marcatori secondari (*soft marker*), che biochimico, che combinato ed infine permette l'unione di misure eseguite in entrambi i trimestri in un calcolo integrato vero e proprio, nonostante il Test integrato sia coperto da brevetto. In Figura 5 è riportata la maschera di inserimento dati del 1° trimestre. A video permette di visualizzare sia i rischi calcolati al prelievo che calcolati al termine, suddivisi per le anomalie cromosomiche più frequenti, ma stampa nei referti solo il rischio al prelievo, senza possibilità di scelta.

Le mediane di riferimento sono fisse e le metodiche previste sono Immulite, Immulite 2000, Kryptor e un generico RIA. Manca in questo software il metodo PerkinElmer. Tuttavia il software permette l'inserimento dei MoM, in alternativa ai valori in concentrazione, senza stampare alcun messaggio di allarme. Pertanto la consegna del calcolo di rischio solo biochimico al medico in possesso di questo software, permette l'inserimento dei MoM calcolati dal laboratorio, senza commettere errori di calcolo.

Il referto, parzialmente personalizzabile, occupa due pagine, è piuttosto chiaro e di facile interpretazione.

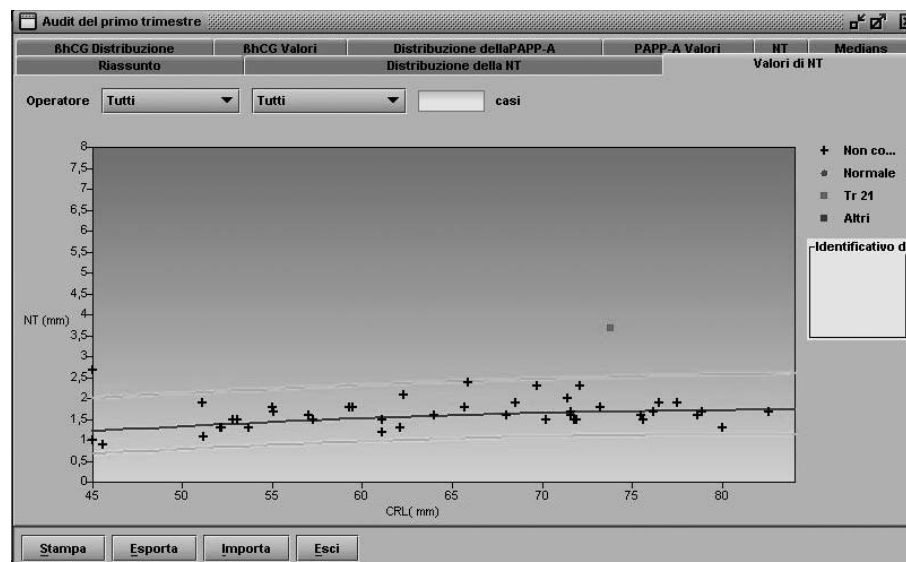


Figura 4 Software Astraia: Audit per le misure di translucenza nucale

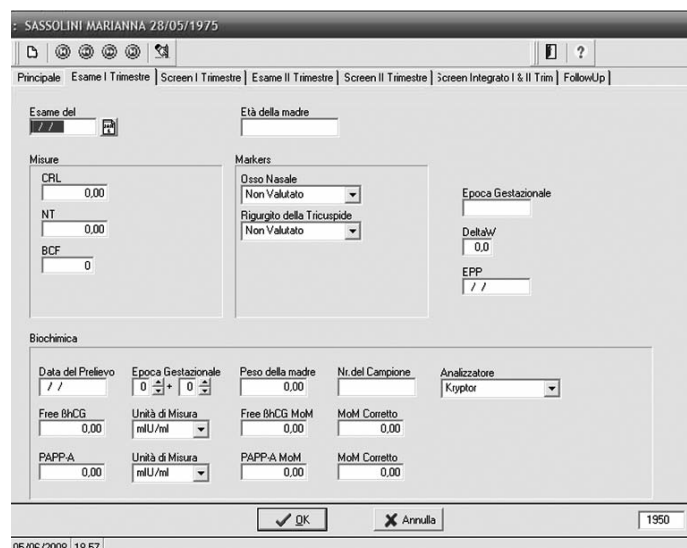


Figura 5
Software Scatest: inserimento dati

VARIABILITÀ NEL CALCOLO DEL RISCHIO

Allo scopo di fare un esempio delle differenze nel calcolo di rischio per la sindrome di Down (SD) dovute al software usato, è stato scelto il caso particolare di un test a basso rischio, ma con valori discordanti, che è risultato poi un falso negativo.

Il caso risale al settembre 2007; due campioni di sangue di una donna in gravidanza, al primo ed al secondo trimestre sono stati testati presso il Laboratorio dell'ASL 8 di Arezzo, con strumentazione AutoDelfia PerkinElmer. Insieme ad una misura di TN, eseguita da un medico con certificazione della FMF, i vari analiti hanno permesso il calcolo di due rischi (Test combinato ed Test integrato biochimico), con programmi diversi (Astraia ed Alpha DOS), che sono entrambi risultati bassi. L'esito della gravidanza è risultato però un bambino affetto da SD, con diagnosi citogenetica eseguita su sangue periferico al 5° giorno di vita. Tutti i valori sono riportati nella Tabella 1.

Dalla tabella si vede che i dosaggi biochimici alterati nella direzione del rischio sono solo uno al primo trimestre (PAPP-A) e uno al secondo (uE3). La free-βhCG al 1° trimestre, così come la hCG totale al secondo, sono basse e tendono a fare diminuire il rischio. La NT (1,3 MoM), è ininfluente nel calcolo, perché normale.

E' esperienza comune che test con valori tutti normali o tutti francamente alterati nella direzione del rischio originano risultati simili con software diversi. Questo caso invece, dimostra che quando i risultati sono discordanti fra loro, ci può essere anche notevole eterogeneità nel calcolo.

Tabella 1
Caso clinico di falso negativo: parametri rilevati

Data	Parametro	Valore	MoM
6 settembre 2007	PAPP-A	0,482 U/L	(0,22 MoM)
	Free-βhCG	22,8 U/L	(0,63 MoM)
10 settembre 2007	CRL	62,7 mm	
	NT	2,0 mm	(1,33 MoM)
29 settembre 2007	AFP	24,1 UI/ml	(0,99 MoM)
	uE3	1,7 nmol/L	(0,59 MoM)
	hCG	14,8 U/ml	(0,46 MoM)

I calcoli sono stati eseguiti con tutti i software precedentemente descritti: Alpha (versione in ambiente DOS), Alpha (versione in ambiente Windows), Prisca, Lifecycle, Astraia, Scatest.

Le valutazioni comparative sono stati eseguite nel mese di aprile 2008. Nei software corredati di mediane proprie o cumulative del metodo utilizzato, sono stati inseriti i valori in concentrazione, mentre nei software destinati a lavorare con altri metodi analitici sono stati inseriti i MoM di Alpha, già corretti per peso. Tutti i rischi sono stati calcolati a termine di gravidanza. Il programma Astraia esegue solo il calcolo del rischio al 1°trimestre e pertanto è stato utilizzato solo per il Test combinato. I risultati sono riportati nelle Tabelle 2, 3 e 4.

La eterogeneità nei calcoli di rischio è piuttosto evidente nel Test combinato, sia per la trisomia 21 che, soprattutto

Tabella 2
Caso clinico di falso negativo: esiti del Test combinato ottenuti con i diversi software

SOFTWARE	Rischio di trisomia 21	Rischio di trisomia 18
Astraia	1:772	1:341
Scatest	1:352	1:430
Prisca	1:400	1:9.764
Lifecycle	1:800	1:1.700
Alpha (versione DOS)	1:740	Inferiore al cut off
Alpha (versione Windows)	1:580	1:5.600

Tabella 3
Caso clinico di falso negativo: esiti del Triplo test ottenuti con i diversi software

SOFTWARE	Rischio di trisomia 21	Rischio di trisomia 18
Scatest	1:2.621	1:1.739
Prisca	1:2.400	1:2.700
Lifecycle	1:2.834	1:2.032
Alpha (versione DOS)	1:3.300	Inferiore al cut off
Alpha (versione Windows)	1:8.500	1:1.200

Tabella 4

Caso clinico di falso negativo: esiti del Test integrato ottenuti con i diversi software

SOFTWARE	MARCATORI UTILIZZATI	Rischio di trisomia 21	Rischio di trisomia 18
Alpha (versione DOS)	1° trim: PAPP-A 2° trim: AFP, uE3, hCG totale	1:4.100	Inferiore al cut off
Alpha (versione Windows)	1° trim: PAPP-A 2° trim: AFP, uE3, hCG totale	1:1.900	1:95
Alpha (versione Windows)	1° trim: PAPP-A, free-βhCG, NT 2° trim: AFP, uE3	1:210	1:4.200
Scatest	1° trim: PAPP-A, free-βhCG, NT 2° trim: AFP, uE3	1:1.726	1:129

to, per la trisomia 18. Per la trisomia 21 si va da un valore *border line* come quello di Scatest ad un valore più rassicurante, come quello di Lifecycle. Analogamente per la trisomia 18, si va dal valore *border line* 1:341 di Astraia al valore nettamente negativo di 1: 9764 di Prisca.

I due valori *border line*, per quanto inferiori al cut off utilizzati in quel periodo in Regione Toscana, avrebbero comunque potuto suggerire un approfondimento. Il Triplo test, purtroppo, non si rivela in grado di evidenziare la anomalia, perchè nel secondo trimestre solo l'uE3 è alterato nella direzione dell'aumentato rischio. Il Test integrato, calcolato in vari modi e con i 3 possibili software, ha mostrato una eterogeneità più accentuata rispetto agli altri test, per l'inclusione nel calcolo di più parametri discordanti fra loro. Si nota come per la trisomia 21 si va da un rischio aumentato di 1:210 ad uno molto basso di 1:4100, analogamente a quanto accade per la trisomia 18, per la quale si va da un rischio di 1:95, piuttosto alto, ad un rischio 1:4200, decisamente basso.

CONCLUSIONI

Questo caso mostra, come già descritto precedentemente, che nelle gravidanze con valori discordanti si può avere elevata eterogeneità nei calcoli di rischio, a seconda sia dei marcatori utilizzati che del software. Una donna con una situazione del genere è quindi esposta a risultati e decisioni diverse a seconda del centro a cui fa riferimento e della strategia che in quel centro viene applicata.

Per corrispondenza:

Dott.ssa Marta Paggini
Laboratorio Analisi, Ospedale S. Donato
Via Pietro Nenni - 52100 Arezzo
Tel.: 0575 255257/9 - Fax: 0575 255235
email: m.paggini@usl8.toscana.it

RINGRAZIAMENTI

Un doveroso ringraziamento ai medici e ai colleghi laboratoristi che mi hanno permesso di utilizzare i diversi programmi di calcolo: Benedetta Meniconi, Ario Joghtapour, Mario Paccariè, Gabrio Spapperi, Mario Checchi. Un ringraziamento particolare ad Annalisa Nieri e Tiziana Chiesa di Medical Systems che mi hanno concesso di utilizzare il software Prisca.

BIBLIOGRAFIA

1. www.lmsalpha.co.uk
2. www.fetalmedicine.com
3. www.scatest.it
4. www.medicalsystems.it
5. www.typolog.de
6. www.perkinelmer.com
7. www.eclipse.org.uk