

Altri marcatori ecografici di anomalia cromosomica (Rassegna)

Elsa Viora, Simona Bastonero, Giuseppe Errante, Andrea Sciarrone, Silvia Stillavato, Bianca Masturzo, Elena Gullino
Dipartimento di Ginecologia, SS Dip Centro di Ecografia e Diagnosi Prenatale, AO Materno-Infantile
OIRM Sant'Anna, Torino

ALTRI MARCATORI ECOGRAFICI DI ANOMALIA CROMOSOMICA

E' da tempo noto che l'esame ecografico nel corso della gravidanza permette di individuare anomalie strutturali del feto, anche quelle associate ad un cariotipo patologico, ed i quadri ecografici assumono caratteristiche differenti a seconda che la valutazione ecografica venga eseguita nel primo oppure nel secondo trimestre. Molte società scientifiche propongono un esame ecografico nel corso del secondo trimestre di gravidanza per lo screening delle malformazioni fetali¹⁻⁴.

Negli ultimi vent'anni sono stati ricercati e studiati anche eventuali marcatori ecografici che, pur senza essere delle malformazioni, siano presenti nei feti affetti da anomalie cromosomiche in percentuale significativamente maggiore che nei feti con cariotipo normale.

Alla fine degli anni '80 il primo segno ecografico studiato è stato lo spessore della plica nucale in quanto una delle caratteristiche fenotipiche dei soggetti con trisomia 21 è proprio il collo largo con la cute "troppo larga" rispetto al corpo. Da allora molti marcatori ecografici (cosiddetti *soft markers*) sono stati valutati nei feti durante l'esame ecografico a 15-18 settimane nelle gravidanze sottoposte all'amniocentesi e/o a test di screening biochimici del secondo trimestre.

Alla fine degli anni '90 è stato studiato un marcatore ecografico nel primo trimestre, la Translucenza Nucale (NT), che si è ben presto rivelato efficace come test di screening ecografico.

L'esperienza ormai oltre ventennale consente oggi di affermare che i marcatori ecografici del primo e del secondo trimestre valutano parametri differenti, sono stati usati in modo diverso ed hanno fornito risultati diversi, per cui verranno analizzati separatamente.

PRIMO TRIMESTRE

La misurazione della NT è diventata il marcatore ecografico utilizzato e validato per lo screening ecografico della trisomia 21 nel corso del primo trimestre di gravidanza (*11-13 weeks scan*). La metodologia di misurazione ben definita, i criteri di accreditamento degli operatori, la valutazione esterna di qualità con l'audit periodico a cui sono sottoposti gli operatori accreditati costituiscono un esempio per tutti gli ecografisti di come sia possibile stabilire delle regole affinché un esame ecografico possa costituire un test di screening con tutte le caratteristiche che lo definiscono.

Negli ultimi anni sempre nuovi marcatori ecografici sono stati proposti, utilizzando gli stessi criteri (metodologia definita, criteri di accreditamento, *audit* periodico), ma nessuno ha avuto la stessa diffusione sostanzialmente per una maggiore difficoltà di valutazione⁵.

Attualmente quelli utilizzati sono:

- a) osso nasale
- b) flusso nel dotto venoso
- c) flusso tricuspide
- d) angolo facciale (FMF)

Tutti questi marcatori possono essere valutati durante l'esame ecografico nel corso del primo trimestre con una misurazione della lunghezza fetale (CRL) compresa fra 45 e 84 mm.

Osso nasale

La valutazione dell'osso nasale è stata il primo marcatore che si è aggiunto alla misurazione della NT ed ha subito avuto una notevole diffusione per cui all'inizio degli anni 2000 molti lavori sono stati pubblicati con esperienze di diversi gruppi.

Alla prima fase di entusiasmo in cui pareva che tale marcatore potesse davvero migliorare la sensibilità/specificità della sola valutazione ecografica nello screening per la trisomia 21 nel primo trimestre, il suo ruolo è stato ridimensionato, ma rimane comunque il parametro ecografico che ha ottenuto migliori risultati dopo la NT ed anche quello più utilizzato⁶⁻¹¹.

La visualizzazione dell'osso nasale del feto avviene nella scansione sagittale mediana del profilo facciale che comprende la punta del naso ed il diencefalo.

A 11-13 settimane, epoca di gravidanza in cui si effettua la misurazione della NT, l'osso nasale è assente in 1-3% dei feti con cariotipo normale, ma nel 60% circa dei feti con trisomia 21, nel 50% dei feti con trisomia 18 e nel 40% circa dei feti con trisomia 13.

Flusso nel dotto venoso

Il dotto venoso è un vaso che collega la vena ombelicale con la vena cava inferiore e svolge un ruolo fondamentale nel portare gran parte del sangue ossigenato, che arriva dalla placenta, al cervello fetale. Tale vaso si chiude spontaneamente poco dopo la nascita, ma può anche rimanere pervio più a lungo soprattutto nei nati pretermine.

Il flusso nel dotto venoso ha un aspetto caratteristico con alta velocità durante la sistole (onda S) e la diastole ventricolare (onda D): vi è flusso positivo anche durante la contrazione atriale (onda A).

La valutazione del flusso nel dotto venoso va effettuata preferibilmente con il feto in un momento di quiescenza e si basa sull'aspetto dell'onda A che può essere normale (flusso positivo o assente) oppure patologico (flusso invertito).

La presenza di un reperto patologico (onda A invertita) si associa ad un rischio aumentato di:

- anomalie cromosomiche,
- cardiopatie congenite,
- morte endouterina del feto.

Si riscontra un flusso patologico a livello del dotto

venoso nel: 3% dei feti con cariotipo normale, 65% dei feti con trisomia 21, 55% dei feti con trisomia 18; 55% dei feti con trisomia 13.

Flusso tricuspide

La valutazione del flusso tricuspide viene effettuata su una scansione del cuore fetale che evidenzia la sezione apicale delle quattro camere cardiache con il feto in una fase di quiescenza.

L'onda flussimetrica può avere un aspetto normale (con assenza di rigurgito durante la sistole ventricolare) oppure patologico (con rigurgito per oltre la metà della sistole cardiaca ed una velocità di flusso superiore a 60 cm/sec). La presenza di rigurgito tricuspide si associa con un rischio aumentato di anomalie cromosomiche e di cardiopatie congenite.

Nel corso dell'esame ecografico a 11-13 settimane il rigurgito tricuspide è presente nel: 1% dei feti con cariotipo normale, 55% dei feti con trisomia 21, 30% dei feti con trisomia 18; 30% dei feti con trisomia 13.

Angolo facciale

L'FMF è compreso fra la linea tracciata lungo la superficie superiore del palato e la linea che congiunge la fronte fetale con la parte superiore della porzione anteriore dell'osso mascellare: tale misurazione va effettuata nella scansione sagittale mediana del profilo facciale. L'angolo FMF diminuisce con l'aumentare del CRL: da circa 84° con un CRL di 45 mm a 76° con un CRL di 84 mm. Nei feti con trisomia 21 l'angolo aumenta dato il profilo più appiattito.

L'angolo è superiore al 95° centile per l'età gestazionale nel: 5% dei feti con cariotipo normale, 45% dei feti con trisomia 21, 55% dei feti con trisomia 18; 45% dei feti con trisomia 13.

Nella Tabella 1 sono riassunti i dati relativi alla frequenza dei marcatori ecografici del primo trimestre nei feti con cariotipo normale, trisomia 21, trisomia 13 e trisomia 18.

Tabella 1
Marcatori ecografici del primo trimestre

Marcatore	cariotipo normale (%)	trisomia 21(%)	trisomia 18 (%)	trisomia 13 (%)
Osso nasale assente	1-3	60	50	40
Angolo facciale > 95° centile	5	45	55	45
Dotto venoso patologico	3	65	55	55
Rigurgito tricuspide	1	55	30	30

SECONDO TRIMESTRE

E' noto che i neonati affetti da anomalie cromosomiche hanno anche delle anomalie morfologiche congenite, cosiddette "malformazioni", in percentuale maggiore e con frequenza differente a seconda della patologia cromosomica¹², rispetto ai feti con cariotipo normale: non tutte però sono rilevabili con l'esame ecografico effettuato durante la gravidanza.

E' quindi necessaria una distinzione fra le anomalie strutturali (cosiddette malformazioni) che possono essere

osservate nel secondo trimestre di gravidanza ed i segni ecografici o *soft markers*.

Infatti, nel corso degli ultimi vent'anni sono stati studiati dei marcatori ecografici che potessero identificare i feti a rischio maggiore di essere affetti da trisomia 21. Si è spesso utilizzato il termine di *soft markers* per indicare le caratteristiche ecografiche che non sono malformazioni, ma possono indicare un rischio maggiore di anomalia cromosomica in quanto sono presenti nei feti con aneuploidie con frequenza maggiore rispetto ai feti euploidi.

I marcatori ecografici proposti sono molteplici: il primo studiato è la plica nucale in un lavoro pubblicato da Benacerraf e coll. a metà degli anni '80¹³ e da allora moltissimi studi sono stati pubblicati su marcatori diversi, utilizzati da soli o in associazioni tra loro¹⁴⁻²³.

In letteratura sono però disponibili soprattutto studi condotti su gravidanze ad alto rischio, quindi su una popolazione selezionata, mentre sono molto pochi gli studi effettuati per valutare la loro validità come test di screening.

Le correnti di pensiero in merito all'utilizzo clinico sono state due:

- una, sostenuta da Benacerraf e collaboratori, è quella del *Genetic Sonogram Scoring Index* che misura ogni marcatore con un punteggio ed oltre un certo punteggio è consigliato lo studio del cariotipo fetale;
- la seconda, proposta da molti autori, è quella di calcolare il rapporto fra la frequenza del marcatore nei feti affetti da trisomia 21 e nei feti con cariotipo normale in modo da calcolare il rapporto di verosimiglianza (*Likelihood Ratio*, LR) per ogni marcatore ed utilizzare un fattore di correzione del rischio per ogni marcatore. I LR proposti da differenti Autori sono risultati discordanti ed inoltre sono stati modificati nel corso degli anni. Attualmente molti marcatori sono considerati di scarso peso e quindi hanno un LR simile ad 1, cioè lasciano invariato il rischio.

Nella Tabella 2 sono riassunti i marcatori ecografici del secondo trimestre più studiati ed i relativi LR proposti.

Tabella 2
Marcatori ecografici del secondo trimestre

Marcatore ecografico	LR(intervallo)
Plica nucale ispessita	10-17
Iperecogenicità intestinale	3-6
Femore corto	1-4
Omero corto	2-7
Ipoplasia osso nasale	10
Pielectasia	1-2
Focus iperecogeno intracardiaco	1-2
Cisti dei plessi corioidei	1-1,5

Su questo argomento vi è stata molta discussione fra gli esperti; la Società Canadese degli Ostetrici e Ginecologi (SOGC) ha elaborato linee guida sull'utilizzo dei marcatori ecografici nel secondo trimestre e nell'ultima stesura nel 2007²⁴ propone di non utilizzarli per ricalcolare il rischio derivante da un precedente test di screening (mediante marcatori biochimici o biochimici ed ecografici associati) a meno che l'esame ecografico non sia effettuato in un centro di riferimento (*established centre performing tertiary-level ultrasound*).

Le linee guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrico-Ginecologica (SIEOG) del 2006 affermano che "non è un obiettivo dell'ecografia del secondo trimestre lo screening delle anomalie cromosomiche mediante la ricerca dei marcatori ecografici di cromosomopatia. Qualora uno o più di questi marcatori venisse rilevato, è indicato un *counselling* appropriato".

Certamente l'esperienza con la translucenza nucale ha reso evidente che un parametro ecografico, per essere utilizzato come test di screening, deve rispondere a una serie di precisi requisiti e che solo il rispetto delle regole consente di ottenere dei risultati attendibili e riproducibili.

I marcatori ecografici del secondo trimestre non possono essere utilizzati come test di screening per le anomalie cromosomiche in quanto:

- a) hanno una bassa sensibilità (non oltre il 70%) con un elevato numero di falsi positivi (fino al 10%) anche con operatori esperti;
- b) non sono mai state standardizzate le metodiche di rilevazione né è mai stato definito un adeguato programma di qualità (addestramento, certificazione, verifica);
- c) non è chiaro il loro ruolo nel diminuire il rischio nei casi in cui, ricercati, risultino assenti²⁵⁻²⁷.

CONCLUSIONI

Lo screening ecografico delle anomalie cromosomiche è fattibile solo ed esclusivamente con la misurazione della translucenza nucale, ma la sua efficacia aumenta in modo significativo se si aggiungono i marcatori biochimici.

Anche per gli altri marcatori ecografici del primo trimestre (osso nasale, ecc.) è stata definita la modalità di rilevazione con addestramento degli operatori e verifica della qualità e quindi possono essere utilizzati insieme alla NT secondo strategie diverse. Sostanzialmente, il ruolo più importante è il loro uso come indagini di secondo livello (*second step*) nei casi con NT aumentata oppure nei casi con Test combinato con risultato intermedio (nel cosiddetto screening contingente^a), ma non vi sono casistiche sufficientemente ampie da definire in modo chiaro quale sia il loro possibile utilizzo clinico.

I marcatori ecografici del secondo trimestre certamente non devono essere utilizzati come test di screening. Il riscontro di uno di essi nel corso dell'esame del secondo trimestre deve indurre il medico ecografista ad un'attenta valutazione dell'anatomia fetale alla ricerca anche di altri marcatori e, a seconda del marcatore identificato, a un

eventuale ricalcolo del rischio di trisomia 21, correggendo il rischio derivante dagli eventuali test di screening già effettuati dalla donna: lo scopo è sempre quello di fornire, preferibilmente in un centro di riferimento, una consulenza adeguata.

BIBLIOGRAFIA

1. **ACOG Practice Bulletin.** Ultrasonography in pregnancy. 2009
2. **AIUM Practice Guidelines for the Performance for Obstetrics Ultrasound Examinations.** 2007
3. **NHS.** Quality Improvement Scotland. Routine Ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. 2004
4. **SIEOG Linee guida 2006** Editeam Napoli 2006
5. www.fetalmedicinefoundation.com
6. **Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A et al.** Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7
7. **Cuckle H.** Absence of nasal bone and detection of trisomy 21. *Lancet* 2002;359:1345
8. **Monni G, Zoppi MA, Ibba RM et al.** Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J* 2005;46:786-91
9. **Monni G, Zoppi MA, Ibba RM.** Absence of nasal bone and detection of trisomy 21. *Lancet* 2002;359:1343
10. **Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M et al.** Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:36-9
11. **Viora E, Masturzo B, Errante G et al.** Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenatal Diagnosis* 2003; 23:784-7
12. **Viora E, Zamboni C, Mortara G et al.** Trisomy 18: Fetal ultrasound findings at different gestational ages. *Am J Med Genet A.* 2007;143:553-7
13. **Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr.** Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1371-6
14. **Cicero S.** Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8
15. **Viora E, Errante G, Sciarrone A et al.** Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn.* 2005; 25:511-5
16. **Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C et al.** Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn.* 2003;23:496-500

^a)La strategia del Test contingente prevede di eseguire a tutte le gestanti il Test combinato ma di utilizzare due livelli di cut off in modo da identificare tre popolazioni: una a bassissimo rischio, per esempio inferiore a 1/1000, a cui verrà offerto solo più lo screening per la spina bifida nel secondo trimestre, una ad alto rischio, per esempio superiore a 1/50, a cui viene offerto il prelievo dei villi coriali, una a rischio intermedio a cui può venire offerto o il completamento del Test integrato con i marcatori biochimici del II trimestre oppure un second step ecografico.

17. **Nicolaides K, Shawwa L, Brizot M et al.** Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:56-69
18. **Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A et al.** Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-63
19. **Breathnach FM, Fleming A, Malone FD.** The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C:62-72
20. **Bromley B, Benacerraf BR.** The Genetic Sonogram Scoring Index. *Semin Perinatol* 2003;27:124-9
21. **Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA et al.** Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1044-55
22. **Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC et al.** Down syndrome risk estimation after normal genetic sonograph. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1226-9
23. **Viora E, Errante G, Bastonero S et al.** Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15-20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenat Diagn.* 2001;21:1163-6
24. **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOCG).** Prenatal screening for fetal aneuploidy. SOCG Clinical Practice Guidelines, No. 187, 2007
25. **Lau TK, Evans M.** Second-trimester sonographic soft markers: what can we learn from the experience of first-trimester nuchal translucency screening? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:123-5
26. **Ville Y.** "Ceci n'est pas une échographie": a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:1-5
27. **Offerdal K, Blaas HGK, Eik-Nes H.** Prenatal detection of trisomy 21 by second-trimester ultrasound examination and maternal age in a non-selected population of 49314 births in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:493-500

Per corrispondenza:

Dott.ssa Elsa Viora
 Centro di Ecografia e Diagnosi Prenatale
 Via Ventimiglia 1 - 10126 Torino
 Tel.: 011 3135777 - Fax. 011 3134720
 e-mail: elsa.viora@oirmsantanna.piemonte.it