

# **ECOGRAFIA DEL TARDIVO I TRIMESTRE CON VALUTAZIONE DELLA TRANLUCENZA NUCALE**

**Dr. C. Sica**

Sin dalla nascita dell'ecografia uno degli obiettivi primari è stato quello di ricercare quei segni che potessero individuare le pazienti a maggiore rischio di partorire un feto con anomalie cromosomiche.

Negli anni '90 è stato introdotto lo screening basato oltre che sull'età materna, parametro già in uso, sulla misura dello spessore della porzione retronucleare del feto, chiamata **Translucenza Nucale (NT)** fetale, in un periodo compreso tra le 11 settimane e le 13 settimane +6 giorni.

## **Che cosa è la Translucenza nucale (NT)**

Si tratta di un accumulo di fluido compreso tra l'osso occipitale la cute di rivestimento nella regione del collo. Entro determinati valori tale accumulo è fisiologico mentre se si verifica un eccesso di detto fluido ci troviamo di fronte ad una condizione di rischio. Si precisa tuttavia che l'incremento della misura della NT non rappresenta una malattia o una malformazione in quanto tale, ma piuttosto un potenziale segno di una patologia sottesa. Il riscontro di un valore aumentato (si considera nella norma fino a 2,5 mm) è sempre segno di anomalia cromosomica fetale?

La risposta è no: un aumentato spessore della translucenza nucale è riscontrabile in circa il 5% di feti con corredo cromosomico regolare (più precisamente è presente nel 5% dei feti indipendentemente dalla presenza o meno di cromosomopatie).

Tali feti tuttavia risultano avere un maggiore rischio di anomalie congenite, specie cardiopatie, sindromi genetiche, displasie ed anomalie di sviluppo, rispetto a feti con regolare spessore della translucenza nucale. Dal punto di vista statistico, però, la maggioranza dei feti con NT aumentata non presentano alcuna anomalia alla nascita ed hanno regolare sviluppo psicomotorio.

I valori patologici eventualmente riscontrati hanno un diverso impatto sulle anomalie fetali: la possibilità cioè di eventi avversi in caso di NT aumentata sono tanto maggiori quanto più è elevato il valore di NT:

- per valori di NT tra il 95° ed il 99° percentile, la possibilità di aborto o di morte endouterina del feto è dello 1,3%
- per valori di NT oltre i 6,5mm tale rischio aumenta al 20%
- per valori di NT tra il 95° ed il 99° percentile il rischio di anomalie maggiori è del 2,5%
- per valori di NT oltre i 6,5 mm tale rischio aumenta al 45%
- la possibilità di avere un neonato sano è di circa il 70% per valori di NT compresi tra 3,5 e 4,4 mm contro un 15% se il valore di NT è oltre i 6,5 mm. Talvolta l'accumulo di fluido retronucale assume dimensioni ancora maggiori e con aspetto plurisetato e viene definito "igroma cistico". In questi casi il rischio di cromosomopatia aumenta ulteriormente (nel 75% dei feti con igroma cistico è presente un difetto cromosomico che, circa nel 95% dei casi, è rappresentato dalla Sindrome di Turner).

**Da quanto esposto è facilmente intuibile che quanto maggiore è il valore riscontrato di NT, tanto maggiore sarà il rischio di anomalia fetale o addirittura di morte improvvisa del feto**

Negli anni successivi sono stati aggiunti alcuni marcatori sierici, sostanze cioè prodotte dalla placenta tra i quali i più studiati sono la porzione libera della beta-hCG (aumenta nelle madri con feti affetti da trisomia 21) ed un'altra proteina conosciuta come PAPP-A (si riduce nelle madri con feti affetti da trisomia 21).

Combinando lo studio ecografico nel tardivo primo trimestre (11-13+6) con il dosaggio plasmatico di dette proteine si è riusciti ad identificare l'85-90% dei feti affetti da trisomia 21 mantenendo la stessa percentuale di falsi positivi (5%).

#### CALCOLO DEL RISCHIO PER LE ANOMALIE CROMOSOMICHE

Al fine di calcolare il rischio specifico di ogni paziente, si parte dal rischio calcolato in funzione dell'età materna e lo si mette in relazione ad una serie di fattori che dipendono dal risultato di vari test di screening effettuati durante la gravidanza. In questo modo si vengono a creare dei fattori di correzione del rischio che vengono utilizzati di volta in volta, da caso a caso, per modificare il rischio di cromosomopatia per ogni singola paziente.

In questi fattori di correzione rientrano dati biometrici e/o anatomici rilevabili con l'ecografia e dati biochimici risultato di dosaggi plasmatici materni di specifiche sostanze.

In questa maniera ogni volta che si esegue un test, il rischio a priori calcolato sulla base dell'età materna viene moltiplicato per il fattore di correzione e si calcola così il nuovo rischio.

**Non possiamo però dimenticare gli aspetti legislativi che regolano l'argomento in oggetto in base ai quali si raccomanda l'esecuzione dello studio del cariotipo fetale nelle categorie considerate a rischio indipendentemente dall'ecografia del I trimestre che sono principalmente:**

- **Donne con età superiore ai 35 anni**
- **Casi di familiarità per aneuploidie (una donna con un precedente figlio affetto, ha un rischio aumentato, rispetto al rischio a priori, dello 0,75% nella gravidanza successiva).**

Esponiamo adesso la sensibilità del test in base alle variabili utilizzate

*Sensibilità dei vari fattori per un valore di falsi positivi del 5%.*

- Età materna (EM) 30 %
- Età materna e biochimica materna a 15–18 settimane (tri-test) 50–70%
- Età materna e translucenza nucale (NT) a 11–13+6 settimane 70–80%
- Età materna e NT fetale e free b-hCG e PAPP-A a 11–13+6 settimane 85–90%
- Età materna e NT fetale e osso nasale fetale (NB) a 11–13+6 settimane 90%
- Età materna e NT e NB e free b-hCG e PAPP-A a 11–13+6 settimane 92%

### **Frequenza cardiaca fetale**

Il ritmo cardiaco fetale presenta alcune differenze rispetto a quello adulto in relazione, in linea di massima, di un certo grado di immaturità del sistema di conduzione cardiaco.

La frequenza normale di un feto a partire dal II trimestre è compreso tra 120 e 160 bpm e si mantiene entro tale range fino alla nascita; nel I trimestre partendo dalla prima individuazione del battito fino al tardivo primo trimestre le oscillazioni sono lievemente più ampie potendo oscillare tra 100 e 170 bpm a seconda della settimana di gestazione.

E' stata riscontrata un'associazione piuttosto stretta tra le anomalie della frequenza cardiaca e le malattie cromosomiche ed in particolare:

- nei feti con trisomia 21 la FHR è superiore al 95° centile nel 15% dei casi
- nei feti con trisomia 18 la FHR è inferiore al 5° centile nel 15% dei casi
- nei feti con trisomia 13 la FHR è superiore al 95° centile nel 85% dei casi

Da quanto esposto risulta evidente l'importanza della frequenza cardiaca fetale tra 11 e 13+6 settimane nel differenziare la trisomia 13 e la trisomia 18 considerando che in entrambe queste cromosomopatie si verifica un aumento della NT ed una riduzione dei livelli sierici di betaHCG e PAPP-A

### **Osso nasale**

Partendo dall'osservazione che i soggetti affetti da trisomia 21 hanno un naso più piccolo, si è cercato di verificare se anche in epoca prenatale era possibile evidenziare un'ipoplasia, o ancora meglio, l'assenza completa dell'osso nasale nei feti studiati tra 11s e 13s+6g.

Si considerano valide due possibili strategie di screening: una che prevede la ricerca dell'osso nasale su tutte le pazienti indistintamente; un'altra che riserva l'identificazione dell'osso nasale ad una specifica categoria di pazienti: quelle con rischio compreso tra 1:51/1:1000 calcolato mediante età materna, NT e FHR allo scopo si aumentare la sensibilità del test di screening; questa seconda categoria rappresenta circa il 15% della popolazione generale.

- osso nasale non osservabile nel 1-3% circa dei feti con cariotipo normale.
- osso nasale non osservabile nel 60-70% dei feti affetti da trisomia 21
- osso nasale non osservabile circa nel 50% dei feti con trisomia 18
- osso nasale non osservabile e nel 30 % dei feti con trisomia 13

N.B. L'incidenza di osso nasale assente:

- a) si riduce man mano che aumenta il CRL e lo spessore della translucenza nucale;
- b) è più elevata nella razza Afro-Caraibica rispetto a quella Caucasica

Per tale motivo quando si modifica la sensibilità del test o si esegue il calcolo del fattore di correzione per l'osso nasale nello screening della trisomia 21, bisogna tenere in considerazione queste variabili.

### **Dotto venoso**

Il dotto venoso è un piccolo vaso che origina dal sistema portale e conduce circa il 25% del sangue proveniente dalla vena ombelicale direttamente nell' atrio di destra e da qui, passando direttamente in atrio e ventricolo sinistro, nella circolazione coronarica, che è deputata all'ossigenazione del cuore fetale, e del cervello. Tale specifica funzione di ossigenazione degli organi fetali più "preziosi" viene svolta per la ricchezza di ossigeno del sangue trasportato in tale piccolo vaso; infatti la restante quota di sangue molto ricco di ossigeno che viene trasportato al feto mediante la vena ombelicale, si distribuisce al fegato così che quando raggiunge il cuore ha già perso gran parte della quota di ossigeno.

La caratteristica flussimetrica del dotto venoso in condizioni fisiologiche è la presenza di flusso sempre anterogrado durante tutte le sue fasi.

La flussimetria del dotto venoso viene considerata anomala, a 11-13+6 settimane, quando si osserva un'inversione dell'onda A che è quella che corrisponde alla contrazione dell'atrio destro.

- onda A del dotto invertita nel 65% dei feti affetti da trisomia 21
- onda A del dotto invertita nel 3% circa dei feti con cariotipo normale.
- onda A del dotto invertita nel 55% dei feti affetti da trisomia 18
- onda A del dotto invertita nel 55% dei feti affetti da trisomia 13

La valutazione della flussimetria del dotto venoso modifica la sensibilità del test:

- età materna+NT+FHR+betaHCG+P-PPA: sensibilità del 90% con 3% di FP
- se si aggiunge il dotto venoso: sensibilità del 95% con 2,5% di FP

N.B. la presenza di anomala flussimetria del dotto venoso è associata anche a malformazioni cardiache, sia esse con cromosomopatia che senza anomalia cromosomica ed aumentato rischio di aborto o morte endouterina del feto.

### **Valvola tricuspide**

E' il piano valvolare che separa la parte destra del cuore, atrio e ventricolo.

E' stato osservato che la funzionalità della detta valvola è già possibile esplorarla nel I trimestre tra 11s e 13s+6g.

Il rationale dello studio è la maggiore frequenza con la quale si riscontrava un'anomala funzione della valvola nei feti portatori di cromosomopatia rispetto a quelli euploidi. In particolare il dato da verificare mediante studio ecografico è un'eventuale rigurgito tricuspideale. Esso viene definito come una colonna di flusso sanguigno a direzione invertita che occupi almeno metà della sistole ed una velocità di almeno 60 cm/sec

Anche nel caso della tricuspide è possibile adottare due strategie di screening: la flussimetria della tricuspide eseguita su tutte le pazienti indistintamente oppure riservata ad una specifica categoria di pazienti: quelle con rischio compreso tra

1:51/1:1000, calcolato mediante età materna, NT e FHR, allo scopo si aumentare la sensibilità del test di screening.

- rigurgito tricuspide nel 1% circa dei feti con cariotipo normale.
- rigurgito tricuspide nel 55% dei feti affetti da trisomia 21
- rigurgito tricuspide nel 30% dei feti affetti da trisomia 18
- rigurgito tricuspide nel 30% dei feti affetti da trisomia 13
- rigurgito tricuspide nel 37% dei feti affetti da monosomia X (S. di Turner)

La valutazione della continenza tricuspide (assenza di rigurgito) modifica la sensibilità del test:

- età materna+NT+FHR+betaHCG+P-PPA: sensibilità del 90% con 3% di FP
- se si aggiunge la tricuspide: sensibilità del 95% con 2,5% di FP

### **Angolo facciale**

Dall'evidenza che i soggetti affetti da sindrome di Down presentavano un profilo "piatto" si è cercato di mettere in evidenza in epoca prenatale un marcatore del profilo facciale che potesse identificare i feti con maggiore rischio di trisomia 21 o più in generale di cromosomopatia.

Si calcola così l'angolo tra il margine superiore dell'osso mascellare ed una linea tangente all'osso frontale.

L'angolo facciale decresce man mano che il feto aumenta di dimensioni passando da una media di 84° a 11 settimane a 76° a 13 settimane + 6 giorni.

Il riscontro di un angolo facciale superiore al 95° centile era così distribuito:

- 5% circa dei feti con cariotipo normale.
- 45% dei feti affetti da trisomia 21
- 55% dei feti affetti da trisomia 18
- 45% dei feti affetti da trisomia 13

La valutazione dell'angolo facciale (al di sotto del 95° percentile) modifica la sensibilità del test:

- età materna+NT+FHR+betaHCG+P-PPA: sensibilità del 90% con 3% di FP
- se si aggiunge l'angolo facciale: sensibilità del 94% con 2,5% di FP

### **Mitral gap**

Si intende per mitral gap un'anomalia del profilo flussimetrico della valvola mitralica caratterizzata da un'aumentata distanza tra l'onda E (riempimento ventricolare) e

l'onda A (sistole atriale). Tale osservazione nasce dalla constatazione del ritardato sviluppo funzionale del cuore fetale nei feti portatori di cromosomopatia. In pratica ci riferiamo a due lavori presenti in letteratura uno di Mainz et al del 2006 ed uno di Zoppi et al del 2007.

Mainz et al:

presenza di mitral gap  
nel 5,5% di feti euploidi  
nel 17% di feti affetti da trisomia 21.

Zoppi et al:

nel 5,5% di feti euploidi  
nel 70% di feti affetti da trisomia 21

I due lavori scientifici, sebbene eseguiti con lievi differenze nella selezione della popolazione studiata, differiscono tra loro in maniera troppo elevata e non sono stati eseguiti successivamente studi che possano orientarci in maniera chiara verso l'uno o l'altro. Per tale motivo riteniamo che tale indicatore ecografico sia poco significativo per lo scopo del progetto in atto.

## **Translucenza nucale aumentata e cariotipo normale**

Ad inizio della nostra informativa abbiamo precisato che un aumento dello spessore della translucenza nucale si associa oltre che aumentato rischio di alterazione dell'assetto cromosomico ma anche a tante altre possibili condizioni patologiche fetali senza alterazioni dei cromosomi. In pratica cerchiamo allora di capire come interpretare quei casi caratterizzati da aumento della translucenza nucale, che praticano lo studio del cariotipo e tornano al nostro ambulatorio con un risultato di normalità.

Come comportarsi cioè di fronte ai feti con NT aumentata e normale cariotipo?

In particolare il counseling con i genitori risulta particolarmente complesso in questi casi.

In particolare bisogna fare alcune considerazioni:

- 1) la percentuale di feti con NT molto aumentata (>6,5 mm) sono molto poco frequenti per cui i dati a nostra disposizione non sono sufficienti per esprimere giudizi completi

La maggior parte degli studi presenti in letteratura indicano che, nei feti con NT tra il 95° ed il 99° percentile, si ha un outcome avverso nello 8% dei casi che scende al 4% se l'esame ecografico a 19-21 settimane risulta normale.

- 2) (se la NT è > al 95° o 99° centile); se invece la NT è > a 6,5 mm la prognosi è scadente nello 80-85% dei casi.

Questi dati ci inducono a ragionare sull'esame ecografico del II trimestre, quello cioè comunemente ricordato come ecografia strutturale o morfologica.

I risultati degli studi condotti su larga scala, ma anche l'esperienza di chi quotidianamente si confronta con tali problematiche, pur confermando la straordinaria importanza dello studio ecografico appena menzionato, non devono farci dimenticare che:

- la sensibilità dell'ecografia (la capacità di riconoscere in utero le malformazioni fetali) è ben lontana dal 100% anche nei centri migliori e mostra differente capacità diagnostica a seconda degli organi coinvolti: per fare un esempio, essa risulta alta per alcune anomalie del sistema nervoso centrale e molto scadente per le anomalie del sistema scheletrico; ma un aumento della NT è descritta in associazione a malformazioni riconducibili ad entrambi gli apparati menzionati;
- molte anomalie fetali non si riconoscono in epoca prenatale oppure compaiono molto tardivamente; classico esempio è la stenosi dell'arteria polmonare che si verifica nella Sindrome di Noonan (malattia nella quale tipicamente si riscontra una NT aumentata ed un corredo cromosomico normale)
- più di un terzo delle sindromi genetiche non hanno segni rilevabili ecograficamente durante tutta la durata della gestazione
- la presenza di segni ecografici, anche minori, quali una modesta idrocefalia, un'effusione pericardica, un aumento di liquido amniotico (polidramnios) riscontrati nel II trimestre, si associano ad una prognosi non favorevole per aumentato rischio di sindrome genetica e/o ritardo di sviluppo psico-motorio.

### Considerazioni conclusive

- La comunità Scientifica considera l'esame del I trimestre con valutazione della translucenza nucale un caposaldo della diagnosi prenatale avendo tutti i requisiti di un test di screening. Lo scopo di detto esame è quello di ridurre al minimo le indagini invasive e di conseguenza le possibili perdite fetali.
- Sebbene sia molto frequente e continuo lo sviluppo di altri parametri di anatomia o di biometria del feto da poter valutare ed includere nel nostro studio del I trimestre, il vero caposaldo resta la misura dello spessore del collo fetale (NT)
- l'inquadramento ed il management di quei feti che hanno una NT aumentata ma un cariotipo normale risulta particolarmente complesso.

I dati appena riportati in merito a alcuni elementi sono molto rassicuranti, ma i limiti della diagnosi prenatale restano ancora corposi.

Tale complessità si riflette sulla difficoltà di counseling per i genitori sull'iter più corretto da seguire in questi casi.

Cerco di riassumere gli elementi salienti che possono aiutare in tali circostanze.

- 1) la translucenza nucale aumentata tende a regredire spontaneamente dopo le 14 settimane di gestazione; se essa viceversa permane sotto forma di plica nucale aumentata o addirittura sviluppo di igroma cistico, la possibilità di un evento avverso aumenta notevolmente: rischio di idrope e/o di sindrome genetica raggiunge il 10%; ritardo mentale nel 5%;



- 2) nei feti con NT tra il 95° ed il 99° percentile, con cariotipo normale, se l'ecografia praticata nel II trimestre non evidenzia alcuna anomalia, **l'esito sarà di un neonato perfettamente normale nel 96% dei casi;** tale aspetto rassicurante deve essere trasmesso ai genitori in maniera chiara;
- 3) lo studio ecografico prenatale, anche nel II trimestre, presenta dei limiti diagnostici che non possono non essere tenuti in considerazione; per tale motivo in tutti i casi di NT aumentata e cariotipo normale le consulenze specialistiche (indispensabile quella del genetista; importante quella del cardiologo pediatra) sono fondamentali per il counseling con i genitori. In tale maniera sarà possibile valutare di volta in volta il corretto management da seguire per la gravidanza.

*In definitiva, anche nei casi di translucenza nucale patologica, la presenza di corredo cromosomico normale ed una regolare anatomia fetale all'esame ecografico del II trimestre, devono indurre all'ottimismo e rassicurare la coppia sulla prognosi fetale considerata l'elevatissima percentuale di neonati che poi risultano perfettamente sani.*