



## **LINEE GUIDA SULLE TECNICHE INVASIVE IN DIAGNOSI PRENATALE**

### **1. Scopo**

Il molteplice numero di conoscenze scientifiche prodotte e pubblicate ogni anno rende difficile, se non in ambito molto settoriale e specialistico, prendere decisioni cliniche basate sistematicamente sulle migliori prove scientifiche disponibili.

Le linee guida nascono per cercare di dare una risposta a questa difficoltà. Il “Manuale metodologico – come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”, prodotto nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dà di esse la seguente definizione: *“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”*.

Sempre secondo il PNLG, le linee guida dovrebbero consentire a tutti coloro che si occupano di sanità (clinici, amministratori, politici...) di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, *“riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali”*.

## 2. Introduzione

In Italia nascono ogni anno circa 30000 neonati affetti da una malattia genetica o congenita; alcune di queste anomalie possono essere diagnosticate con apposite procedure che costituiscono le tecniche di diagnosi prenatale. Le tecniche, che consistono nel prelievo di campioni biologici fetali, sono *la villocentesi, l'amniocentesi, la funicolocentesi e l'embrioscopia/fetoscopia*,

Le malattie genetiche o congenite diagnosticabili in epoca prenatale possono essere suddivise in:

- anomalie cromosomiche
- malattie geniche
- malformazioni congenite
- infezioni fetali

Tali malattie possono essere:

- incompatibili con la vita
- associate con un'alta morbilità e disabilità a lungo termine
- soggette ad una potenziale terapia intrauterina
- soggette ad accertamenti o trattamenti postnatali più o meno precoci.

## 3. Metodologia

**Le seguenti linee guida sono state elaborate utilizzando i criteri e i metodi previsti dal Manuale Metodologico (“Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”) sviluppato nell'ambito del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG, maggio 2002).**

Le fonti utilizzate nella stesura di queste linee guida sono state MEDLINE a partire dal 1990, Cochrane Library fino al 2003, le linee guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (ACOG, RCOG, SOCG), le linee guida nazionali di riferimento “Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico” (1° stesura, anno 2004).

Le parole chiave utilizzate per la ricerca su Web sono state “amniocentesi”, “villocentesi”, “cordocentesi”, “effetti collaterali”, “standard”, termini considerati rilevanti dal MeSH (Medical Subject Heading).

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni sono state classificate secondo il PNLG (Piano Nazionale Linee Guida) – Manuale Metodologico:

### Livelli di evidenza

- I** Prove ottenute da almeno uno studio clinico controllato randomizzato e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V** Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo
- VI** Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

### Forza delle raccomandazioni

- A** L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento
- D** L’esecuzione della procedura non è raccomandata
- E** Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura
- ✓** Condotta di “buona pratica clinica” basata sull’esperienza del gruppo che ha sviluppato le linee guida

### 3.1 Metodi usati per analizzare l'evidenza

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili, ma anche il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di grading.

### 3.2 Metodi di stesura e validazione

Le presenti linee-guida sono state poste all'attenzione di tutti i Revisori che le hanno studiate, analizzate ed infine, una volta corrette, rivalidate ed approvate.

Estensione: ad opera di studiosi delegati a raccogliere ed analizzare il materiale bibliografico.

Revisione: ad opera dei maggiori esperti nazionali della materia e del Consiglio eletto tra gli Esperti della S.I.Di.P.

### 3.3 Descrizione del metodo di stesura e validazione

Nome dei primi Estensori Esperti: **Dott.ssa Alessandra Tiezzi, Dott. Pietro Cignini, Dott.ssa Alessandra Girgenti**

### 3.4 Presentazione delle linee guida

Le presenti linee-guida vengono pubblicate sul Bollettino Ufficiale della Società di Diagnosi prenatale e Medicina Materno fetale, presentate alla Federazione delle Società Medico-scientifiche e al programma nazionale Linee Guida (ASSR e ISS), secondo quanto previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e nel decreto legislativo di razionalizzazione del SSN 229/99.

#### 4. Rischi, complicanze e timing

**Con l'amniocentesi si possono effettuare lo studio del cariotipo fetale, la ricerca di agenti infettivi virali o protozoari nel liquido amniotico, l'esame del DNA fetale,**

**A**

**la determinazione della concentrazione di alfa-fetoproteina o di altri metaboliti fetali nel liquido amniotico.**

**B**

**Con la villocentesi si possono effettuare lo studio del cariotipo fetale, l'esame del DNA fetale,**

**A**

**la valutazione di attività enzimatiche.**

**B**

**Un'indicazione attuale all'esecuzione del prelievo di villi coriali è la presenza di uno screening ecografico del primo trimestre positivo.**

**A**

Le coppie che prendono in considerazione i trattamenti di procreazione assistita per un fattore maschile di infertilità, devono essere informati sulla possibilità di un aumentato rischio di sviluppo di anomalie cromosomiche “de novo” nel feto. La diagnosi prenatale tramite prelievo dei villi coriali o amniocentesi deve essere proposta a tali coppie in caso di concepimento.

Livello di  
evidenza II

**Un'indicazione attuale all'esecuzione dell'amniocentesi è la presenza di uno screening ecografico del secondo trimestre positivo.**

**A**

**Con la cordocentesi si possono effettuare lo studio di parametri ematologici del feto,**

**A**

**la determinazione rapida del cariotipo fetale e terapie mediche fetali,**

**B**

**lo studio del DNA fetale e la ricerca di agenti infettivi,**

**C**

**lo studio del benessere fetale.**

**D**

Con tale tecnica si può inoltre effettuare un approfondimento diagnostico in caso di: risultato dubbio all'amniocentesi (mosaicismi...), anemia fetale, idrope.

**Tali procedure devono essere eseguite da uno specialista in Ostetricia e Ginecologia con competenze in materia di Diagnosi Prenatale e dopo opportuno training.**



**Le procedure devono essere eseguite nell'ambito di ambulatori chirurgici o in regime di Day Surgery.**



Il DM 22 luglio 1996 ha stabilito che le prestazioni diagnostiche prenatali invasive erogate dal SSN debbano essere eseguite esclusivamente presso ambulatori situati nell'ambito di istituti di ricovero ospedaliero. In seguito, introdottasi in molte Regioni italiane la normativa relativa agli “ambulatori chirurgici” e/o ai “Day-Surgery”, ovvero dove sussista “*la possibilità clinica, organizzativa ed amministrativa di effettuare interventi chirurgici od anche procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive e seminvasive in regime di ricovero limitato alle sole ore del giorno, in anestesia locale, locoregionale o generale*”, si è proceduto a consentire tale pratica anche presso tali strutture. In seguito tale normativa è stata estesa in generale per le autorizzazioni nei presidi sanitari pubblici e privati. Tale obbligo, stante il carattere di legislazione congiunta in materia sanitaria (come da modifica del titolo V della Costituzione) è di fatto valido anche per le Regioni che non hanno ancora recepito quanto disposto dalla legge del 18 luglio 1996, n. 382 “*Disposizioni urgenti nel settore sanitario*” ovvero dal D.P.R. 14 gennaio 1997 “*Norme in materia di autorizzazione, vigilanza e accreditamento per i presidi sanitari e socio-sanitari, pubblici e privati*” (e successive modifiche). In pratica, oggi, non è più consentita l'esecuzione di procedure di Diagnosi Prenatale Invasiva in studi medici, ambulatori o poliambulatori medico-specialistici che non rispondano ai requisiti previsti per l'ambulatorio chirurgico.

**Il tasso di aborto associato all'amniocentesi è di circa l'1%.**

**Nelle gravidanze gemellari il rischio abortivo è di poco superiore al prelievo singolo (tra l'1 e il 2%)**



Un solo RCT (studio clinico controllato e randomizzato) su 4606 donne < 35 anni ha rilevato una percentuale di morti fetali superiore nelle donne sottoposte ad amniocentesi rispetto al gruppo di controllo (1.7% vs 0,7%, RR 2,3) . Studi più recenti documentano una progressiva riduzione del rischio negli ultimi venti anni, verosimilmente dovuta alla maggiore abilità degli operatori

Livello di evidenza I

Studi recenti indicano che, nel 10-50% degli aborti dopo amniocentesi si sono riscontrate infezioni di basso grado con incremento del livello di citochine nel liquido amniotico. Il rischio di infezione dopo amniocentesi è stimato da 1 a 2 ogni 3000 procedure

Livello di evidenza I

Una perdita di liquido amniotico si verifica nello 0.8-2% dei casi con un rischio aggiuntivo dell'1% rispetto ai controlli e si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi.

**Dopo l'amniocentesi la donna può riprendere le sue normali attività. E' tuttavia considerata “buona pratica clinica” consigliare alla paziente di astenersi da attività fisica intensa (es. jogging o aerobica) per uno o due giorni**



Danni fetali sono rari se l'esame è eseguito sotto guida ecografica. Sono stati riportati casi di lesioni cutanee di lieve entità da contatto con l'ago .

Livello di evidenza I

**Si raccomanda l'esecuzione di test plasmatici relativamente alle infezioni maggiori (es. Epatiti ecc.) .**

**B**

Per quanto concerne la trasmissione verticale di infezioni materno-fetali durante la procedura, se la gestante è infetta e l'infezione è presente nel compartimento ematico l'infezione può passare dalla madre al feto

Livello di evidenza V/VI

Complicazioni minori possono essere la perdita continua di liquido amniotico, il sanguinamento, l'insorgenza di contrattilità uterina. Tali complicanze sono stimate nell'ordine dell'1-5% dei casi e in genere si risolvono spontaneamente. Si consiglia riposo a letto e monitoraggio ecografico più frequente se la perdita di liquido amniotico non cessa, mentre non è stata evidenziata utilità nell'uso di antibiotici .

Livello di evidenza I

**L'amniocentesi precoce non sembra essere una tecnica appropriata per la diagnosi prenatale di routine fra l'11a e la 12a sett.+6 gg di epoca gestazionale.**

**B**

**L'assenza di rischio dell'amniocentesi ad un'età gestazionale di 13-14 sett. non è stata ancora stabilita da trials randomizzati.**

**C**

Livello di evidenza I

Esiste uno studio randomizzato prospettico multicentrico canadese <sup>11</sup>che ha comparato l'amniocentesi precoce (11a-12a sett. + 6 gg) con quella del II trimestre (15a-16a sett. + 6 gg), evidenziando:7.6% vs 5.95% (p= 0.012) di perdite fetali post-procedura, parto pretermine e morti neonatali;1.3% vs 0.1% (p=0.0001) per quanto riguarda la presenza di piede equino; 3.7% vs 1.5% (p=0.0007) di perdita di liquido amniotico dopo la procedura; 1.8% vs 0.2% (p<0.0001) di fallimento dell'esame citogenetico con necessità di ulteriori tecniche invasive.

Non è stata segnalata una differenza significativa tra i due gruppi circa l'incidenza di distress respiratorio neonatale o di lussazione dell'anca.

**L'esecuzione della villocentesi non è consigliata prima della 10a settimana di gestazione.**

**B**

Un recente studio dell'OMS su 200 mila casi di villocentesi dopo la 10a settimana ha evidenziato che la villocentesi non è associata ad un rischio aumentato di anomalie fetali.

Livello di evidenza II

Il rischio di aborto spontaneo fra donne in età avanzata, dopo che l'ecografia ha confermato una gravidanza vitale a 10 settimane di epoca gestazionale, è del 2-3% senza che la donna si sottoponga a procedura alcuna<sup>17</sup>.

La villocentesi aggiunge a questo rischio l'1-2% vs lo 0.5-1.0% dell'amniocentesi<sup>18,19,20</sup>.

Il rischio di aborto, infine, raddoppia nella procedura transcervicale (3-6%)

Per quanto riguarda le malformazioni degli arti, il rischio è maggiore se la villocentesi si esegue prima della 9a

settimana (1.6% a 6-7 settimane, 0.1% a 8-9 settimane). Anche la gravità della malformazione è maggiore e correlata alla precocità dell'epoca gestazionale in accordo con la sequenza embriogenetica dello sviluppo degli arti che si conclude a 10 settimane di gestazione. Il rischio di anomalie degli arti e del volto dopo villocentesi è al massimo di 1/3000 feti

**La perdita fetale che si osserva dopo cordocentesi è piu' alta di quella che si può avere dopo amniocentesi o prelievo dei villi coriali ed è direttamente correlata all'esperienza dell'operatore. Pertanto l'esecuzione della cordocentesi deve essere limitata a condizioni nelle quali non sono proponibili procedure meno invasive e riservato ad operatori di grande esperienza ed in Centri di riferimento.**



La cordocentesi, se effettuata in epoca di possibile vitalità fetale, andrebbe effettuata in Centri di III livello e comunque dotati di strutture predisposte ad affrontare in modo idoneo l'eventuale insorgenza di travaglio di parto.

Il rischio di aborto spontaneo dopo cordocentesi, entro 2 settimane dalla esecuzione della procedura ed in gestanti a basso rischio, è di circa il 2%.

Livello di  
evidenza  
II/III

Il sanguinamento dalla sede di puntura del cordone ombelicale è la complicanza piu' comune dopo la cordocentesi ed è associato ad una maggiore incidenza di perdita fetale.

Livello di  
evidenza  
IV/V

La bradicardia fetale, definita come la presenza di una frequenza cardiaca inferiore a 100 bpm della durata di almeno 60 secondi, è una frequente complicanza della cordocentesi ed è associata ad un alto rischio di perdita fetale.

Livello di  
evidenza  
III

## 5. Scelta della metodica

La scelta della metodica da utilizzare nel praticare la Diagnosi Prenatale (villocentesi/amniocentesi/cordocentesi) si è storicamente basata sul calcolo costo/beneficio, dove il costo era rappresentato dal rischio di aborto ed il beneficio il risultato in termini di diagnosi da ricercare ed ottenibili

Attualmente si nota una progressiva riduzione del rischio di aborto (soprattutto nei Centri con maggiore esperienza) ed un enorme incremento delle possibilità diagnostiche (es: DNA).

Benché il rischio si sia ridotto rimane sempre evidente un maggior rischio della villocentesi rispetto all'amniocentesi. Tale differenza non si coglie nei Centri dove il rischio di aborto rimane elevato per entrambe le metodiche ( 6.3% versus 7%).

In alcuni Centri, dove comunque il rischio è piuttosto elevato per entrambe le metodiche, non si osservano differenze molto significative nelle percentuali di aborto

Uno studio recentissimo effettuato valutando le villocentesi eseguite in un arco di tempo compreso tra il 1998 e il 2003, afferma che il tasso di abortività post-procedura è notevolmente diminuito rispetto ai precedenti 20 anni (1.93% vs 3.12%) e, prendendo in considerazione anche l'età gestazionale, l'età materna e le indicazioni alla procedura, non sono state trovate differenze nella percentuale di aborti post-villocentesi e post-amniocentesi.

In letteratura non esiste unanime consenso nella scelta delle metodiche. E' comunque consuetudine pressoché unanime indirizzare alla villocentesi le gravidanze ad "alto rischio" di anomalie fetali ed all'amniocentesi quelle considerate a "basso rischio".

Livello di  
evidenza V

**Presenza di screening del I Trim. positivi, età materna avanzata, posizione favorevole della placenta, sono condizioni che orientano verso una diagnosi precoce mediante villocentesi.**

**C**

Livello di  
evidenza V

**La presenza in anamnesi di malattia trasmissibile alla prole (es. entrambi genitori portatori di malattia autosomica recessiva, malattia X-linked, ecc) è considerata condizioni ad "alto rischio" e va indirizzata alla villocentesi.**

**A**

**L'accesso alle tecniche invasive è sempre subordinato alla scelta libera, consapevole ed informata da parte della gestante (legge n° 194, 22 maggio 1978).**

**A**

**La scelta della tecnica dipende dall'indicazione, dall'epoca di esecuzione del prelievo, dalla specifica esperienza dell'operatore e del laboratorio di riferimento e anche dalla preferenza della donna dettagliatamente informata.**

**B**

**A parità di condizioni è consigliabile utilizzare la tecnica meno invasiva e più precoce.**

**B**

## 6. Consenso

Il consenso informato è l'accettazione che il Paziente esprime a un trattamento sanitario, in maniera libera e non mediata dai familiari, dopo essere stato informato sulle modalità di esecuzione, sui benefici, sugli effetti collaterali e sui rischi ragionevolmente prevedibili, sull'esistenza di valide alternative terapeutiche.

L'obbligo del consenso informato è sancito dalla Costituzione, dal Codice di Deontologia Medica e dalla Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea.

### (1) Artt. 13 e 32 della Costituzione della Repubblica Italiana:

1. **Art. 13** - La libertà personale è inviolabile. Non è ammessa forma alcuna di detenzione, di ispezione o perquisizione personale, né qualsiasi altra restrizione della libertà personale se non per atto motivato

dall'autorità giudiziaria e nei soli casi e modi previsti dalla legge. In casi eccezionali di necessità ed urgenza, indicati tassativamente dalla legge, l'autorità di pubblica sicurezza può adottare provvedimenti provvisori, che devono essere comunicati entro quarantotto ore all'autorità giudiziaria e, se questa non li convalida nelle successive quarantotto ore, si intendono revocati e restano privi di ogni effetto. È punita ogni violenza fisica e morale sulle persone comunque sottoposte a restrizioni di libertà. La legge stabilisce i limiti massimi della carcerazione preventiva.

2. **Art. 32** - La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

- L'articolo 50 del **Codice Penale** stabilisce la non punibilità di chi lede un diritto, o lo mette in pericolo, con il consenso di chi può validamente disporne. Disattendere a questa norma può comportare il reato di lesioni personali (art. 582) o lesioni personali colpose (art. 590).

➤ L'articolo 1325 del **Codice Civile** sancisce l'obbligo dell'accordo tra le parti per il perfezionamento del contratto, accordo la cui carenza dà luogo a nullità del contratto stesso (art. 1418).

➤ Nella **Convenzione del Consiglio d'Europa**, invece, la materia è molto più dettagliata. In particolare il testo afferma: *“I desideri precedentemente espressi a proposito di un intervento medico da parte di un paziente che, al momento dell'intervento, non è in grado di esprimere la sua volontà saranno tenuti in considerazione”* (art. 9) e più avanti: *“Ogni persona ha il diritto di conoscere ogni informazione raccolta sulla propria salute. Tuttavia, la volontà di una persona di non essere informata deve essere rispettata”* (art. 10).

➤ Tornando all'Italia, le norme più esplicite e complete si ritrovano nel **Codice Deontologico del Medico**, la disciplina cui ogni professionista si deve attenere nell'esercizio della professione. Più precisamente in maniera molto dettagliata l'attuale Codice Deontologico sancisce l'obbligo di informazione al paziente (**art. 30**) o all'eventuale terzo (**art. 31**), nonché l'obbligo di acquisire il consenso informato del paziente (**art. 32**) o del legale rappresentante nell'ipotesi di minore (**art. 33**). Lo stesso Codice Deontologico stabilisce poi l'obbligo di rispettare la reale ed effettiva volontà del paziente (**art. 34**) nonché i comportamenti da tenere nell'ipotesi di assistenza d'urgenza (**art. 35**). Si può pertanto sostenere che sussiste un obbligo diretto, di natura deontologica, all'informazione al paziente, nonché all'acquisizione del consenso informato. Obbligo che, ove non ottemperato, potrebbe dar luogo di per sé, indipendentemente da eventuali danni in capo al paziente, all'apertura di procedimento disciplinare a carico del sanitario, avanti all'Ordine professionale competente.

Nel consenso informato devono essere riportate le seguenti informazioni:

- Risultati ottenuti con la procedura applicata
- Modalità e tempi di esecuzione

- Operatore che esegue la prestazione
- Standard di controllo della procedura
- Rischi correlati alla procedura, sia a livello nazionale che all'interno della struttura che esegue la procedura
- Analisi e stoccaggio del campione prelevato da parte del laboratorio operante all'interno della struttura
- Accuratezza dei test di laboratorio effettuati
- Percentuali di fallimento della coltura
- Tempi di risposta
- Metodi di comunicazione dei risultati
- Indicazioni in merito alle modalità di comportamento dopo l'esecuzione del test (inclusa la necessità di un colloquio con un medico specialista)
- Destino del campione biologico dopo l'esame, specificando il tipo di codificazione del campione ed il sistema di protezione della privacy utilizzato

**La recente Cassazione (cfr. III Sez. Civ. 30 luglio 2004, n. 14638, RV 579325) stabilisce l'obbligo a riportare nel consenso informato con assoluta correttezza l'esatta esperienza dell'operatore ed il livello di competenza di chi opera, nonché tutte le specifiche sulle apparecchiature ed i metodi utilizzati.**



**Il consenso informato deve essere firmato prima di effettuare la procedura e archiviato insieme alla documentazione clinica.**



## **7. Metodo**

### 7.1 Procedura

**La procedura deve essere eseguita in ambiente idoneo (ambulatorio chirurgico o Day Surgery) e con apparecchiature adeguate.**



**Prima dell'esecuzione della procedura si effettua un esame ecografico per valutare numero e vitalità dell'embrione/i-feto/i, rilevarne la biometria e quindi l'effettiva epoca gestazionale, localizzare il corion frondosum (per la villocentesi) o la placenta e scegliere il punto piu' idoneo per l'inserzione dell'ago.**



Nel caso dell'amniocentesi, nel corso dell'esame ecografico propedeutico può essere effettuato anche uno studio piu' approfondito dell'anatomia fetale in relazione alla specializzazione del Centro.

**Prima del prelievo si esegue una accurata disinfezione della cute addominale**

**A**

**Se non si utilizza una sonda ecografica sterilizzabile dopo ogni procedura o dotata di dispositivi monouso, può essere opportuno utilizzare un involucro sterile per la sonda ecografica ed una piccola quantità di gel sterile.**

**C**

**L'amniocentesi è associata ad un più alto tasso di successo nel prelievo e ad una minore percentuale di campioni contaminati da sangue (da 2.4% a 0.8%) se effettuata sotto guida ecografica diretta con la continua visualizzazione della punta dell'ago**

**B**

Livello di  
evidenza  
IV/V

E' consuetudine cercare di evitare la puntura transplacentare per eseguire il prelievo del liquido amniotico.

Livello di  
evidenza IV

Tuttavia esistono tre importanti studi, comprendenti oltre 2000 casi, che hanno dimostrato l'assenza di un aumento del tasso di abortività con l'utilizzo dell'approccio transplacentare .

**L'approccio transplacentare può essere utilizzato se fornisce un piu' facile accesso ad una tasca di liquido amniotico, facendo attenzione ad evitare l'inserzione del cordone ombelicale.**

**B**

**L'inserzione dell'ago nella parte più vicina al fondo dell'utero determina una minore sensazione di dolore da parte della gestante.**

**B**

Le donne che si sottopongono ad amniocentesi riportano una sensazione di lieve dolore o disagio; un aumento del dolore è associato ad ansia materna, ad una storia di dismenorrea, ad una precedente amniocentesi ed all'inserzione dell'ago nella parte bassa dell'utero.

**La villocentesi dovrebbe essere eseguita sotto guida ecografica continua, sia per dirigere lo strumento verso il corion frondosum, sia durante l'aspirazione del materiale.**

**B**

La villocentesi può essere eseguita con ago singolo o con doppio ago a seconda dell'esperienza dell'operatore .La differenza in termini di aborto non sembra modificarsi .

Livello di  
evidenza III

**Il diametro della guida dell'ago non dovrebbe essere superiore a 20 gauge (0.9 mm).**

**B**

**La temperatura dell'ago è ininfluyente ai fini di una maggiore o minore sensazione di dolore da parte della gestante.**

**D**

**Dopo l'esecuzione del prelievo si effettua un controllo ecografico dell'embrione/feto e della placenta.**



## 7.2 Abilità dell'operatore

Un operatore esperto garantisce maggiori probabilità di successo del prelievo al primo tentativo e rischi minori di contaminazione ematica del campione prelevato.

Livello di  
evidenza  
III/IV

**Operatori con grande esperienza possono avere una percentuale di successo piu' alta ed un minor tasso di abortività legato alla procedura.**



**Non esistono al momento attuale studi o dati che possano documentare in maniera scientifica il training e la curva di apprendimento necessari all'esecuzione della diagnosi prenatale invasiva. Prima di eseguire in modo autonomo i prelievi, è necessario superare un periodo di training eseguendo un numero adeguato e documentato di villocentesi e/o amniocentesi con la supervisione di un senior tutor.**



Livello di  
evidenza  
III/IV

**Il numero minimo di procedure di diagnosi prenatale invasiva che devono essere eseguite per poter essere considerato "operatore esperto" è 50 per anno.**



**Quando le difficoltà di prelievo sono prevedibili, è considerata "buona pratica clinica" soprassedere al prelievo ed inviare la paziente presso un Centro e/o Operatore più esperto.**



Il modo migliore per verificare la competenza di un operatore e/o di un Centro è quello di effettuare audits continui in relazione a complicanze quali la necessità di un secondo prelievo e il tasso di abortività.

## 7.3 Indicazioni e finalità

Le tecniche invasive devono essere consigliate alle donne che presentano un rischio più alto della media di anomalie cromosomiche o di malattie geniche.

Indicazioni agli esami sono:

- età materna > 35 anni
- un figlio precedente affetto da anomalia cromosomica
- genitore portatore di riarrangiamento strutturale dei cromosomi o familiarità per malattie genetiche
- diagnosi di sesso per malattie legate al cromosoma X
- familiarità per malattie congenite del metabolismo

- anomalie strutturali del feto all'esame ecografico
- test di screening positivo

Qualora non esista nessuna di tali indicazioni, durante il colloquio precedente l'esecuzione del prelievo la gestante deve essere esplicitamente edotta del fatto che, nel suo caso, non esistono indicazioni specifiche all'esecuzione della diagnosi prenatale invasiva e che si sottopone alla procedura per sua scelta ed assumendosene tutti i rischi.

#### 7.4 Controllo delle infezioni e delle contrazioni

Casi di sepsi severa, fino al decesso materno, sono stati riportati in seguito all'esecuzione di tecniche invasive di diagnosi prenatale.

Il livello di rischio non può essere quantificato poiché mancano grossi studi in proposito, tuttavia possiamo dire con una buona approssimazione che i casi di sepsi severa sono nell'ordine di meno di 1 caso su 1000 procedure.

**E' considerata "buona pratica clinica" utilizzare una copertura sterile per la sonda o dispositivi monouso o sterilizzabili da applicare alla sonda stessa durante ogni procedura, così come l'utilizzo di gel sterile per ultrasuoni.**



**In caso di virus in fase attiva, è considerata "buona pratica clinica" evitare l'esecuzione di villocentesi e di amniocentesi transplacentare.**



**E' controverso se la diagnosi prenatale invasiva possa essere effettuata in donne portatrici di epatite B o C, giacché in alcuni studi non si registra evidenza di una aumentata trasmissione del virus, mentre in altri si segnala che la contaminazione materno fetale possa avvenire .**



**E' buona pratica clinica, nei casi sospetti, escludere la viremia attiva mediante ricerca genomica.**

Livello di evidenza IV/V

**La diagnosi prenatale invasiva deve essere evitata in donne affette dal virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV).**



Livello di evidenza IV/V

Nelle gravide a rischio di isoimmunizzazione Rh è opportuno effettuare, dopo il prelievo, la profilassi anti-D mediante iniezione di immunoglobuline.

Livello di evidenza I

Non esistono al momento attuale dati in favore dell'uso di profilassi antibiotica di routine per l'esecuzione di villocentesi ed amniocentesi; quest'ultima va invece effettuata se esistono fattori di rischio per corionamniotite .

Non vi è ragione di ritenere necessario l'uso di antibiotici routinari nelle villocentesi.

Tuttavia esistono numerosissimi studi che mostrano come la rottura prematura delle membrane post-amniocentesi sia correlata ad infezioni spesso asintomatiche, così come i casi, anche se rari, di shock settico e morte materna in seguito ad amniocentesi .

**Alcuni Centri e/o Operatori esperti ritengono opportuno effettuare una profilassi antibiotica per l'amniocentesi.**

**B**

**L'uso di tocolitici è attualmente consigliato in caso di gestanti sintomatiche.**

**B**

#### 7.5 Condizioni particolari associate all'uso della Diagnosi Prenatale

**La presenza di fibromi non controindica l'esecuzione dell'amniocentesi.**

**A**

Uno studio italiano del 2004 afferma che, in caso di fibromatosi uterina, può essere utile evitare di eseguire la villocentesi in favore dell'amniocentesi

**Nelle gravidanze multiple, le tecniche invasive di diagnosi prenatale andrebbero eseguite solo da Operatori esperti che sanno anche eventualmente trattare l'aborto selettivo.**

**✓**

**Nelle gravidanze gemellari bicoriali biamniotiche, sia nel caso di villocentesi che in quello di amniocentesi, si devono effettuare due prelievi, uno per ogni feto.**

**A**

**Nelle gravidanze gemellari monocoriali biamniotiche, a causa della sebbene rara possibilità di mosaicismo cellulare, si consiglia di effettuare esclusivamente l'amniocentesi, con prelievo da ognuno dei due sacchi amniotici.**

**A**

**In pazienti sottoposte a terapie epariniche o con antiaggreganti piastrinici è suggerita la sospensione del farmaco 24 ore prima dell'esame.**

**A**

**Le gestanti con incontinenza cervicale per le quali è stata indicata la opportunità di praticare il cerchiaggio cervicale dovrebbero essere sottoposte a tale procedura almeno una settimana prima dell'amniocentesi.**

**B**

## 8. Organizzazione del servizio

La regolamentazione legislativa e le organizzazioni preposte al controllo devono accertarsi che il materiale, l'ambiente, il training del personale, le modalità di follow-up ed i collegamenti con i servizi preposti ad accogliere la donna in caso di interruzione di gravidanza o a supportarla nel caso di diagnosi di anomalia genetica o cromosomica, siano di standard sufficientemente elevato e vengano sottoposti a continui ed appropriati controlli di qualità.

## 9. Standard di controllo

**E' auspicabile, ove possibile, effettuare un audit annuale dei prelievi effettuati per la diagnosi prenatale invasiva per operatore**



Devono essere valutati: il numero dei tentativi di prelievo e gli eventuali insuccessi, le complicanze immediate, i fallimenti diagnostici, il numero e l'epoca degli aborti, le interruzioni volontarie di gravidanza, le anomalie congenite eventualmente presenti alla nascita.

Per facilitare tale processo sarebbe opportuno che ogni Centro avesse un registro delle procedure invasive effettuate.

### Nome dei Revisori Esperti ed Approvatori:

Prof. Giuseppe Canzone( *V. Presidente Sieog Primario Ospedaliero Palermo Esperto della Materia*), Prof. Giancarlo Dolfin (*Primario Ospedaliero, Torino*), Prof. Giuseppe Ettore(*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof.ssa Marina Frontali (*Resp. Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare del CNR*), Prof. Vincenzo Giambanco (*Esperto della materia*), Prof. Claudio Giorlandino(*Presidente S.I.Di.P. Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Giuffrida(*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Novelli( *Ordinario di Genetica Umana Un. Tor Vergata Roma **Revisore esterno***), Prof. Luigi Filippo Orsini(*Direttore Clinica Ginecologica- Ostetrica Az. Ospedaliera di Bologna*), Prof. Mario Pavoni( *Responsabile Diag. Prenat. Osp. Riuniti di Bergamo Esperto della Materia*), Prof. Pasquale Pirillo(*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia* ), Prof. Paolo Scollo(*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia* ), Prof. Andrea L. Tranquilli(*Ordinario di Ostetricia e Ginecologia, Univ. Politecnica delle Marche*), Prof. Herbert Valensise( *Associato di Clinica Ost/ Gin Un. Tor Vergata Roma* ), Dott.ssa Marina Baldi, Dott.ssa Valentina Becciu(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Domenico Bizzoco (*Genetista, Resp. Tecnico reparto Citogenetica Artemisia Main Center Roma* ), Dott. Luigi Caserta(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia* )Dott. Stefano Cecchi(*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per le Marche Esperto della Materia.* ), Dott. Antonio Cianci( *Ordinario di Clinica Ost/ Gin. Un. Di Catania* ), Dott. Pietro Cignini(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia. **Estensore*** ), Dott. Claudio Coco(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia* ),Dott. Giancarlo Conoscenti( *Responsabile Diag. Prenat. Az. Osp. Cannizzaro Catania* ), Dott.ssa Donata Delliponti(*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Umbria Esperto della Materia* ), Dott.ssa Linda Ferraro( *Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Rosita Fratto(*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per l'Emilia Romagna Esperto della Materia*), Dott. Paolo Gentili (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia; Resp.le Servizio di Diagn. Prenatale ASL- Roma* ), Dott.ssa Alessandra Girgenti(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia. **Estensore*** ), Dott.ssa Lucia Mangiafico(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Giovanna Masala(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Alvaro Mesoraca(*Genetista, Resp. Della Sezione di Genetica Medica artemisia Main Center Roma* ), Dott.ssa Adriana Panebianco(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia* ), Dott.ssa Zaira Ruggeri( *Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Stefania Santeufemia(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Fabio Sirimarco(*Primario Ospedaliero Napoli Esperto della Materia* ), Dott. Vincenzo Spina(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Lazio Esperto della Materia* ), Dott.ssa Emiliana Straziuso(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Molise Esperto della Materia, Dirigente Il livello Ospedale di Isernia* ), Dott. Ernesto Tajani(*Primario Ospedaliero Terlizzi – Bari Esperto della Materia*), Dott.ssa Alessandra Tiezzi(*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Emilia Romagna Esperto della Materia. **Estensore*** ).

## 10. Bibliografia

1. Tabor A, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1987; 94: 528-34
2. Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Two-thirds of spontaneous abortion/fetal deaths after genetic midtrimester amniocentesis are the result of a pre-existing subclinical inflammatory process of the amniotic cavity (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:261
3. Wenstrom KD, Andrews WW, Tamura T, Du Bard MB, Johnston KE, Hemstreet GP. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:830-3
4. D'Alton ME. Prenatal diagnostic procedures. *Semin Perinatol* 1994;18:140-62
5. Anandakumar C, Wong YC, Annapoorna V, Arulkumaran S, Chia D, Bongso A, et al. Amniocentesis and its complications. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992;32:97-9
6. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1995;85:865-7
7. Petrikovsky BM, Kaplan GP. Fetal responses to inadvertent contact with the needle during amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:83-5
8. The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised Trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-7
9. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJT, et al. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:97-101
10. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomized study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350(9079):697-703
11. The Canadian Early and Midtrimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-7
12. JOCG Clinical Practice Guidelines. Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis. No 105, July 2001
13. Ville Y. How to improve the screening and diagnosis of fetal aneuploidy?. *Bull Acad Natl Med.* 2005 Nov; 189(8): 1773-84
14. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaidis KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Feb;27(2):151-5
15. Hewitt BG, De Crespigny L, Sampson AJ, Ngu AC, Shekleton P, Robinson HP. Correlation between nuchal thickness and abnormal karyotype in first trimester fetuses. *Med J Aust.* 1996 Oct 7;165(7):365-8
16. Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):2-3
17. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, McGillivray B. Spontaneous abortion and pregnancy outcome following normal first trimester ultrasound. *Obstet Gynecol* 1986;67:352-5).
18. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First Report. *Lancet* 1989;1(8628):1-6
19. Rhoades GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Eng J Med* 1989;320:609-63. *JOGC JULY 2001* 89
20. Medical Research Council Working Party on the Evaluation of Chorion Villus Sampling, Medical Research Council European trial of chorion villus sampling 1991. *Lancet* 1994;337:1491-9
21. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJT, et al. The early amniocentesis study: a randomised clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:97-101
22. Silver RK, MacGregor SN, Muhlback LH, Kambich MP, Ragin A. A comparison of pregnancy loss between transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1994;83:657-60
23. Chueh JT, Goldberg JD, Bohlferd MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277-82
24. Aaron B, Caughey, Linda M, Hopkins, Mary E, Norton. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, vol.108, no.3, part 1, September 2006, 612-616
25. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology* 1989;39:127-35
26. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99
27. Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet* 1996;347(9000):489-94
28. WHO/PAHO Consultation on CVS. Evaluation of chorionic villus sampling safety. *Prenat Diagn* 1999;19:97-9
29. Lubusky M, et al. Actual management of pregnancies at risk for fetal anemia. *Ceska Gynecol.* 2006 Jul;71(4):272-80

30. Wataganara T, et al. Noninvasive diagnosis of fetal anemia and fetal intravascular transfusion therapy: experiences at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2006 Jul;89(7):1036-43
31. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6;342(1):9-14
32. Imbar T, Lev-Sagie A, Cohen S, et al. Diagnosis, surveillance, and treatment of the anemic fetus using middle cerebral artery peak systolic velocity measurement. *Prenat Diagn.* 2006 Jan;26(1):45-51
33. Scheier M, et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 May;23 (5):432-6
34. Detti L, Mari G, Akiyama M, Cosmi E, et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):937-9
35. Cosmi E, Mari G, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov;187(5):1290-3
36. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(6):655-660
37. Pardi G, Buscaglia M, Ferrazzi E, et al. Cord sampling for the evaluation of oxygenation and acid-base balance in growth-retarded human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1221-1228
38. Ludomirsky A. Intrauterine fetal blood sampling- a multicentric registry: evaluation of 7462 procedures between 1987 and 1991. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:31
39. Crandon AJ, Peel KR. Amniocentesis with and without ultrasound guidance. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:1-3
40. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, et al. Transplacental amniocentesis: is it really a high-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994;14:803-6
41. Williamson RA, Varner MW, Grant SS. Reduction in amniocentesis risks using a real-time needle guide procedure. *Obstet Gynecol* 1985;65:751-5
42. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:728-32
43. Backhouse S. Establishing a protocol for the cleaning and sterilisation/disinfection of ultrasound transducers. *BMUS Bulletin* 2003;11:37-9
44. Alexander JM, Ramus R, Jackson G, Sercely B, Wendel GD Jr. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:283-6
45. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, et al. Detection of hepatitis C virus DNA (HCV DNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999;31:416-20
46. Davies G, Wilson RD, Desilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:145-52
47. Workman MR, Philpott-Howard J. Risk of fetal infection from invasive procedures. *J Hosp Infect* 1997 Mar;35(3):169-74
48. Thorp JA, Helfgott AW, King EA, King AA, Minyard AN. Maternal death after second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005 May;105(5 Pt 2):1213-5
49. Ayadi S, Carbillon L, Varlet C, Uzan M, Pourriat JL. Fatal sepsis due to *Escherichia coli* after second trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther.* 1998 Mar-Apr;13(2):98-9
50. Elchahal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2<sup>nd</sup> trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther.* 2004 Mar-Apr;19(2):195-8
51. Tebes S, Zakhary AS, Spellacy W. *Escherichia coli* septic shock following second trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther.* 2005 Sep-Oct;20(5):463-4
52. Wurster KG, Roemer VM, Decker K, Hirsch HA. Amniotic infection syndrome after amniocentesis—a case report. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1982 Sep;42(9):676-9
53. GermanSweetman B, Considine J. Case review: septic shock in the pregnant patient. *Accid Emers Nurs.* 2004 Jul;12(3):141-8
54. Thabet NP, Thabet H, Zaghdoudi I, Brahmi N, Chelli H, Amamou M. Septic shock complicating amniocentesis. *Gynecol Obstet Fertil.* 2000 Nov;28(11):832-4. French
55. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevaides E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2004 Dec;104(6):1244-7. Review
56. Kim KH, Jeong MH, Chung IJ, Cho JG, Song TB, Park JC, Kang JC. A case of septic shock and disseminated intravascular coagulation complicated by acute myocardial infarction following amniocentesis. *Korean J Intern Med.* 2005 dec;20(4):325-9
57. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, Yoon BH. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1339-45
58. Workman MR, Philpott-Howard J. Risk of fetal infection from invasive procedures. *J Hosp Infect.* 1997 Mar;35(3):169-74
59. Maye DP, Filthuth I, Pugin P, Waldvogel F, Herrman WL. Bacteriological study of amniotic fluid during labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983;62(6):603-7
60. Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal PB, Tejani N. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and

- intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Oct;18(4):241-7
- 61.Poutamo J, Keski-Nisula L, Kuopio T, Heinon S. Amniocentesis—a routine procedure, but invasive. *Prenat Diagn.* 2003 Sep;23(9):767-9
- 62.Giorlandino C, Gambuzza G, D'Alessio P, Santoro ML, Gentili P, Vizzone A. Blood contamination of amniotic fluid after amniocentesis in relation to placental location. *Prenat Diagn.* 1996 Feb;16(2):180-2
- 63.Giorlandino C, Bilancioni E, D'Alessio P, Muzii L., Risk of iatrogenic fetal infection at prenatal diagnosis. *Lancet.* 1994 Apr 9;343(8902):922-3.
- 64.Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol.* 1993 Jul;82(1):49-56
- 65.Nagel HTC, Vandenbussche FPHA, Keirse MJNC, Oepkes D, Oosterwuk JC, Beverstock G et al. Amniocentesis before 14 completed weeks as an alternative to transabdominal chorionic villus sampling: a controlled trial with infant follow-up. *Prenatal Diagnosis* 1998;18(5) :465-75
- 66.Sundberg K. Potential and problems with ultrasound in fetal diagnosis at 10-11 weeks and amniocentesis at 12 weeks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Supplement* 1994;73(161) :SP31
- 67.Smidt-Jensen S. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1993;53:822
- 68.Smidt-Jensen S, Permin m, Philip J. Sampling success and risk by transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis: a randomized study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1991;1:86-90
- 69.Harris A, Monga M, et al. Clinical correlates of pain with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):542-5
- 70.Salvador E, Bienstock J, et al. Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second trimester spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):913-5
- 71.Cavallotti D, Casilla G, et al. Early complications of prenatal invasive diagnostics: perspective analysis. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2004;75 Suppl.1:23-6
- 72.Wax JR, Pinette MG, et al. Reducing pain with genetic amniocentesis-A randomized trial of subfreezing versus room temperature needles. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Oct;18(4):221-4
- 73.Gabbe. *Obstetrics – Normal and Problem Pregnancies, 4<sup>th</sup> ed., Copyright© 2002 Churchill Livingstone, Inc* pg 200



## **LINEE GUIDA SULLE INDAGINI IN DIAGNOSI PRENATALE**

### **1. Scopo**

Il molteplice numero di conoscenze scientifiche prodotte e pubblicate ogni anno rende difficile, se non in ambito molto settoriale e specialistico, prendere decisioni cliniche basate sistematicamente sulle migliori prove scientifiche disponibili.

Le linee guida nascono per cercare di dare una risposta a questa difficoltà. Il “Manuale metodologico – come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”, prodotto nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dà di esse la seguente definizione: *“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”*.

Sempre secondo il PNLG, le linee guida dovrebbero consentire a tutti coloro che si occupano di sanità (clinici, amministratori, politici...) di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, *“riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali”*.

### **2. Introduzione**

La diagnosi prenatale consente di predisporre la prevenzione della nascita di feti affetti e, laddove presenti, gli interventi terapeutici ottimali per il trattamento del feto/neonato affetto sia in utero che alla nascita.

Linee guida per le indicazioni a test genetici per la diagnosi prenatale sono un tentativo di stabilire un equilibrio tra rischio genetico, rischio della procedura e costo del servizio. La diagnosi prenatale è un intervento che viene generalmente fatto su un'indicazione precisa del tipo di patologia da diagnosticare, fondata sui fattori di rischio specifici derivanti da : fattori genetici (ad es. presenza di un affetto in famiglia, genitori portatori sani di una condizione genetica, ecc), fattori epidemiologici (ad es. rischio di S. Down per età materna avanzata), fattori legati a precedenti screening prenatali (ad es. rischio di S. Down da test combinato). La valutazione del rischio di patologia è compito della consulenza genetica. Numerose tecniche di screening sono correntemente usate per stimare il rischio di una coppia di avere un figlio con anomalie cromosomiche o genetiche.

L'attuale standard per lo studio dei cromosomi comprende allestimento di colture cellulari, a breve o lungo termine, finalizzate all'ottenimento di metafasi che dopo opportune tecniche di colorazione consentono di valutare il numero e la struttura dei cromosomi. Le diagnosi effettuate su DNA richiedono l'estrazione di DNA da materiale fetale in assenza di contaminazione da DNA materno e la ricerca di specifiche mutazioni in specifici geni. Il materiale biologico necessario per l'allestimento delle colture viene, attualmente, ottenuto con procedure invasive come amniocentesi, villocentesi o funicolocentesi. L'utilizzo di metodi invasivi fa di per se' prevedere rischi per l'incolumità del concepito; ad esempio il rischio di aborto legato all'invasività dell'amniocentesi è circa 0.5-1%; mentre quello associato alla villocentesi è del 2-4%. Queste considerazioni impongono il raggiungimento dei livelli massimi di qualità negli interventi di consulenza, prelievo fetale, analisi genetica, ed assistenza che devono essere efficacemente coordinati.

Il tipo di tecnica diagnostica da utilizzare deve essere appropriato al tipo di patologia a rischio. Ad esempio, sulla base di indicazioni cliniche ed anamnestiche, si può usare l'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) per verificare la presenza di microdelezioni non evidenziabili con le tecniche di citogenetica classica. La metodica FISH per il riscontro di aneuploidie autosomiche e/o dei cromosomi del sesso può essere appropriata per ottenere un rapido responso quando la paziente si trovi ad un'età gestazionale elevata (dopo 21 settimane di gestazione) o nel caso in cui all'ecografia siano riscontrate multiple anomalie congenite. In questo caso, la paziente ed il medico devono essere consapevoli dei limiti della metodica FISH e che le anomalie cromosomiche di struttura e rare trisomie non potranno essere evidenziate senza specifiche indicazioni clinico-diagnostiche.

La diagnosi prenatale, in considerazione dell'epoca in cui si effettuano le indagini, non permette di correlare in tempo reale il fenotipo con il genotipo. Pertanto in alcuni casi (es. malformazioni ecografiche) non è possibile formulare una precisa diagnosi clinica. L'utilizzo di test genetici consente di identificare lo specifico difetto (es. anomalia cromosomica, mutazione genica ecc.) ed ha quindi un valore diagnostico anche se, in alcuni casi, le conseguenze sul fenotipo potranno essere valutate con certezza solo al momento della nascita a termine (o dopo interruzione di gravidanza). Nelle patologie ad insorgenza tardiva (es. malattia di Huntington, distrofia miotonica, ecc.) il test genetico si configura tra quelli di tipo "presintomatico".

Diverse centinaia di malattie genetiche sono oggi diagnosticabili mediante tecniche di genetica molecolare; in questi casi il trofoblasto è il tessuto di elezione per effettuare la diagnosi prenatale, in quanto è possibile ottenere DNA in breve tempo ed in quantità adeguata per l'esecuzione di diagnosi molecolari. Tuttavia, per alcuni tipi di malattie ereditarie la diagnosi di elezione si basa tuttora su test biochimici su cellule di colture del trofoblasto o di amniociti.

Generalmente la diagnosi prenatale viene richiesta per le più frequenti malattie genetiche (talassemia; fibrosi cistica, sindrome dell'X-fragile, ecc.) o per malattie genetiche più rare presenti in specifiche famiglie.

I test prenatali possono essere divisi in due categorie: test di screening e test diagnostici. Test di screening per anomalie cromosomiche sono lo screening su siero materno e l'esame ecografico ed hanno lo scopo di definire con più precisione il rischio di specifiche patologie fetali.

Test diagnostici comprendono esami genetici su campioni biologici prelevati mediante villocentesi, amniocentesi e cordocentesi.

### 3. Metodologia

Le seguenti linee guida sono state elaborate utilizzando i criteri e i metodi previsti dal Manuale Metodologico (“Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”) sviluppato nell’ambito del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG, maggio 2002).

Le fonti utilizzate nella stesura di queste linee guida sono state MEDLINE a partire dal 1990, Cochrane Library fino al 2003, le linee guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (ACOG, RCOG, SOCG), le linee guida nazionali di riferimento “Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico” (1° stesura, anno 2004).

Le parole chiave utilizzate per la ricerca su Web sono state “amniocentesi”, “villocentesi”, “cordocentesi”, “effetti collaterali”, “standard”, termini considerati rilevanti dal MeSH (Medical Subject Heading).

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni sono state classificate secondo il PNLG (Piano Nazionale Linee Guida) – Manuale Metodologico:

#### Livelli di evidenza

- I** Prove ottenute da almeno uno studio clinico controllato randomizzato e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

### **Forza delle raccomandazioni**

L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.

Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

L'esecuzione della procedura non è raccomandata.

Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Condotta di "buona pratica clinica" basata sull'esperienza del gruppo che ha sviluppato le linee guida.

#### 3.1 Metodi usati per analizzare l'evidenza

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili, ma anche il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di grading.

#### 3.2 Metodi di stesura e validazione

Le presenti linee-guida sono state poste all'attenzione di tutti i Revisori che le hanno studiate, analizzate ed infine, una volta corrette, rivalidate ed approvate.

Estensione: ad opera di studiosi delegati a raccogliere ed analizzare il materiale bibliografico.

Revisione: ad opera dei maggiori esperti nazionali della materia e del Consiglio eletto tra gli Esperti della S.I.Di.P..

### 3.3 Descrizione del metodo di stesura e validazione

Nome dei primi Estensori Esperti: **Dott.ssa Alessandra Tiezzi, Dott. Alvaro Mesoraca, Dott. Stefano Cecchi**

### 3.4 Presentazione delle linee guida

Le presenti linee-guida vengono pubblicate sul Bollettino Ufficiale della Società di Diagnosi prenatale e Medicina Materno fetale, presentate alla Federazione delle Società Medico-scientifiche e al programma nazionale Linee Guida (ASSR e ISS), secondo quanto previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e nel decreto legislativo di razionalizzazione del SSN 229/99.

Valutazione del rischio genetico e individuazione delle tecniche di diagnosi prenatale più appropriate.

## 4. Metodologia

Le tecniche dirette sono quelle che permettono di verificare attraverso metodiche di indagini chimiche, biochimiche, genetiche o molecolari l'esistenza di una determinata affezione.

Esse si suddividono in test diagnostici, cioè esami diretti e mirati a riconoscere una patologia che ha come elemento basilare la presenza di quella specifica analisi (ad esempio il cariotipo nella diagnosi di trisomia 21) oppure di screening (bi-test, tri-test).

Tra le tre indagini maggiormente utilizzate si applica, usualmente, il seguente schema operativo: si sceglie l'esame invasivo più affidabile, a parità di affidabilità il meno rischioso, a parità di rischio il più precoce.

**Si raccomanda di proporre l'amniocentesi o il prelievo dei villi coriali per lo studio del cariotipo a tutte le donne gravide di età pari o superiore a 35 anni.**

**B**

In alcuni casi, tenendo conto delle risorse disponibili, di specifiche situazioni oggettive o di altri fattori, si può stabilire un diverso limite di età per offrire la diagnosi prenatale.

La consulenza genetica prima della procedura dovrebbe comprendere sia il confronto tra i rischi a cui viene sottoposto il feto durante la procedura e la probabilità del difetto cromosomico dovuta all'età della madre o ad altri fattori di rischio, sia un esame approfondito degli esiti potenziali associati alla nascita di un bambino con una determinata patologia genetica e a quelli connessi con un'eventuale interruzione di gravidanza di un feto affetto.

La consulenza genetica che deve precedere qualsiasi intervento di diagnosi prenatale avrà tra l'altro il compito di: valutare a) il rischio di ricorrenza di patologie genetiche già presenti nella famiglia, b) fattori prospettivi di rischio genetico (età materna avanzata, provenienza da zone o gruppi etnici ad alta frequenza di specifiche malattie, ad es. Tay-Sachs tra gli ebrei askenazi; consanguineità. Il consulente genetista potrà richiedere ulteriori indagini sui genitori per precisare ulteriormente il rischio per il feto e per meglio indirizzare l'intervento diagnostico. Dovrà, infine, offrire alla coppia a rischio le opzioni più appropriate per il controllo del rischio, definendo per ciascuna limiti e vantaggi.

Si raccomanda di eseguire il cariotipo fetale con un bandeggio non inferiore a 320 bande.

**Lo studio del cariotipo dovrebbe essere proposto anche alle donne che hanno un precedente figlio affetto da anomalia dei cromosomi .**

**B**

La nascita di un nato morto o di un nato vivo con una aneuploidia può essere associata ad un aumentato rischio di ricorrenza e test genetici prenatali invasivi dovrebbero essere proposti in tutte le successive gravidanze alle gestanti con età inferiore ai 35 anni.

Un'eccezione dovrebbe essere la sindrome di Turner, dove il rischio di ricorrenza non è significativamente aumentato. La nascita di un feto morto o di un feto vivo con un'anomalia cromosomica di struttura "de novo" (con un cariotipo normale dei genitori) non è solitamente associata ad un aumentato rischio di ricorrenza, ma si può eventualmente proporre l'esecuzione di test prenatali per l'esistenza di un possibile mosaicismo nei genitori. A tale scopo è necessario preliminarmente aver effettuato esami clinici sul feto per ottenere maggiori informazioni e fornire alla coppia una adeguata consulenza genetica.

L'aborto spontaneo di un embrione con un'anomalia cromosomica strutturale de novo non è generalmente associato ad un aumentato rischio di anomalie cromosomiche nelle gravidanze successive.

Un'eccezione potrebbe essere il riscontro di un'anomalia cromosomica potenzialmente in grado di sopravvivere come la trisomia 21.

L'esame del cariotipo di entrambi i genitori è generalmente raccomandato per le coppie che abbiano avuto 3 o più aborti spontanei (o 2 o più qualora le risorse locali lo consentano).

**Lo studio del cariotipo dovrebbe essere proposto anche quando i genitori sono portatori di anomalia strutturale dei cromosomi geneticamente bilanciata, quindi non associata a effetto fenotipico ovvero genitori con riscontro citogenetico di mosaicismo cellulare.**

**B**

Qualora la gestante o il suo partner siano portatori di un mosaicismo per un'anomalia cromosomica o di un riarrangiamento cromosomico, si dovrebbe proporre la diagnosi prenatale. Il rischio attuale di dare alla luce un neonato con un pattern cromosomico sbilanciato varia con il particolare riarrangiamento, il sesso del portatore ed il metodo di accertamento. Casi di disomia uniparentale sono stati documentati riguardo portatori (genitore o feto) di una traslocazione robertsoniana bilanciata o di marcatori sovrannumerari. Studi appropriati dovrebbero essere effettuati poichè, per diversi cromosomi del corredo, si è potuto verificare una diretta correlazione fra anomalia congenita e disomia uniparentale.

**Lo studio del cariotipo dei genitori dovrebbe essere proposto anche quando nella coppia ci sono altri parenti, oltre ai figli, con sindrome di Down o altra patologia cromosomica.**

**B**

Avere un parente con sindrome di Down non costituisce di fatto un'indicazione per diagnosi prenatale invasiva, ma può giustificare ulteriori accertamenti. La trisomia 21 libera rende conto di circa il 97% di tutti i casi di S. Down, in cui la diagnosi invasiva non è di solito indicata. Se non si può avere l'analisi cromosomica del parente affetto, è opportuno effettuare il cariotipo del genitore che ha il familiare affetto. Se la gestante o il partner è portatore di una traslocazione cromosomica, dovrebbe essere proposto l'esame prenatale. In ogni caso si raccomanda un consulto genetico per prendere in considerazione un esame prenatale.

**Una consulenza genetica e l'eventuale studio del cariotipo dovrebbero essere proposti anche quando il padre del nascituro è stato esposto a radiazione terapeutica.**

**B**

In queste situazioni è opportuno tuttavia una consulenza genetica "ad hoc"

**L'esame del cariotipo di entrambi i genitori è generalmente raccomandato per le coppie che abbiano avuto 3 o più aborti spontanei (o 2 o più qualora le risorse locali lo consentano).**

**B**

Le coppie che prendono in considerazione i trattamenti di procreazione assistita devono essere informate sulla possibilità di un aumentato rischio di sviluppo di anomalie cromosomiche "de novo" nel feto ed altre eventuali patologie correlate (ad es. malattie da imprinting) La diagnosi prenatale tramite prelievo dei villi coriali o amniocentesi deve essere proposta a tali coppie in caso di concepimento.

Livello di  
evidenza II

**Un'indicazione attuale allo studio del cariotipo è la presenza di uno screening ecografico del primo trimestre positivo.**

**A**

**Nelle gravidanze con aumentato rischio di malattia a trasmissione ereditaria si deve offrire direttamente diagnosi prenatale con il test più sicuro e più rapido.**

**A**

Se è conosciuta la mutazione che determina quella specifica malattia genetica per la quale il feto è a rischio, il compito è estremamente facilitato. Se la mutazione non è conosciuta il problema può diventare complesso. Molte malattie genetiche sono dovute a diverse mutazioni dello stesso gene e se il gene è molto grande, andare a cercare una mutazione può richiedere tempi incompatibili con la gravidanza. Ad esempio se una coppia ha un feto a rischio per neurofibromatosi di tipo 1 e non si conosce la mutazione specifica che viene trasmessa in quella famiglia la diagnosi prenatale molecolare diviene praticamente impossibile. Per alcune rare malattie è possibile ricercare le mutazioni più frequenti in una determinata popolazione: ma un eventuale risultato negativo non fornisce certezza sull'esclusione della patologia.

Se la patologia ha una trasmissione legata al sesso è possibile aggirare l'ostacolo della non conoscenza della mutazione specifica ricorrendo alla diagnosi di sesso nel primo trimestre di gestazione.

Per ovviare a queste difficoltà è opportuno che le coppie ricevano una consulenza genetica preconcezionale in modo da poter predisporre tutti gli esami molecolari necessari all'espletamento della diagnosi prenatale.

**Il dosaggio routinario dell'alfafetoproteina nel liquido amniotico è giustificato solo nell'amniocentesi genetica.**

Livello di  
evidenza I

I test per i difetti del tubo neurale comprendono l'ecografia, la misurazione dell'alfa-fetoproteina sierica materna (MSAFP), la misurazione nel liquido amniotico dell'alfa-fetoproteina (AFAFP) e dell'acetilcolinesterasi (AFACHÉ).

**Si raccomanda di offrire lo screening per i difetti del tubo neurale effettuato attraverso misurazione dell'alfa-fetoproteina sierica materna alla 16a-18a settimana di gravidanza a tutte le donne seguite presso strutture sanitarie in grado di offrire servizi di educazione sanitaria e follow-up adeguato. Tali strutture devono disporre anche di servizi di ecografia ad alta risoluzione, amniocentesi e laboratori affidabili.**

**B**

Le donne con elevati livelli di MSAFP devono essere sottoposte ad un secondo test di conferma qualora il tempo

lo consenta (prima della 18a settimana gestazionale) e ad ecografia ad alta risoluzione eseguita da un ecografista esperto, prima di essere sottoposte ad amniocentesi.

**In base ai dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro lo screening per difetti del tubo neurale eseguito tramite ecografia di routine del secondo trimestre.**

C

Aumentate concentrazioni di citochine nel liquido amniotico sono associate ad aumentato rischio di parto pretermine , infezioni in utero , stress respiratorio , complicanze perinatologiche .

Livello di evidenza I

**E' stata proposta l'esecuzione dell'amniocentesi anche esclusivamente per la ricerca di tali indicatori di sofferenza fetale**

D

**La diagnosi genetica delle patologie più comuni (ad es. Beta-talassemia, fibrosi cistica, alcune forme di sordità congenita ereditaria, ritardo mentale legato al sesso, distrofia muscolare di Duchenne) richiede la consulenza genetica per predisporre appropriate analisi molecolari o biochimiche che appurino lo stato di portatore sano. La ricerca delle mutazioni responsabili potrebbe essere effettuata anche direttamente in caso di amniocentesi o di villocentesi, purchè la coppia sia sufficientemente informata su limiti e modalità tecniche delle indagini.**

A

In particolare la coppia deve sapere che:

- l'eventuale accesso a questi test genetici deve essere eseguito solo ed unicamente dopo lo svolgimento di una consulenza genetica, cioè un colloquio con un genetista che informi la coppia sul rischio effettivo del feto di avere quella specifica patologia, b) sul rischio complessivo della coppia di avere un figlio affetto da altre patologie genetiche non diagnosticabili, c) sui limiti dell'indagine, d) sulle caratteristiche del test, e) sulla percentuale di falsi negativi e f) sulle implicazioni dei suoi risultati;
- non sempre i test genetici di cui si dispone sono in grado di assicurare risposte con certezze assolute. Questo perché, per alcune patologie, i test disponibili sono ancora poco sensibili;
- se non ci sono precedenti casi di malattie genetiche in famiglia ( genitori, fratelli, sorelle), la coppia deve sapere che l'indagine eseguita sul feto potrebbe portare ad un risultato, poco sicuro in prima analisi, e meritevole di ulteriori approfondimenti;
- questi ulteriori approfondimenti servono allo scopo di raggiungere una percentuale di certezza più alta possibile e dovranno essere svolti in tempi molto più lunghi rispetto a quelli prospettati in fase di prelievo;
- queste condizioni devono essere sufficientemente chiare alla coppia che si accinge ad eseguire una diagnosi prenatale. Allo scopo di offrire la maggiore trasparenza possibile, una settimana prima verrà fatta recapitare, al domicilio della coppia, un opuscolo informativo che chiarisca in primo luogo:
  - a) i limiti delle tecniche impiegate ( sensibilità, specificità, ecc );
  - b) l'effettiva utilità di questi test;
  - c) il significato in caso di test genetico positivo e di test negativo (ad es. nel caso della fibrosi cistica un test genetico positivo, eterozigote, significa che quel feto è certamente portatore sano ma non consente di escludere la presenza di mutazioni rare, non diagnosticabili in tempi brevi, che potrebbero determinare l'insorgere della malattia. Il rischio residuo dovrebbe essere calcolato sulla base della sensibilità del test usato. Viceversa, un test genetico negativo, indica che è meno probabile di prima, ma non impossibile, che sia un portatore. In altre parole ha probabilità bassa, ma non esclusa, di esserlo).

La coppia deve inoltre essere informata che i tempi rapidi di una diagnosi prenatale potrebbero non consentire di :

1. valutare l'espressività della malattia, per effetto della eterogeneità genetica e allelica;
2. definire la specificità, la sensibilità e il valore predittivo negativo e positivo;
3. definire la "sensibilità clinica";
4. definire l'utilità clinica.

Le analisi genetiche, *generalmente* effettuate in caso di indicazione specifica ad una data malattia, o nel caso sia da ricercare lo stato di portatore sano oppure a rischio di una sindrome genetica, possono essere eseguite, dunque, previa sufficiente informazione, anche in diagnosi prenatale. In ragione di ciò, ed una volta effettuata l'amniocentesi per la ricerca delle anomalie cromosomiche fetali, le accurate metodologie molecolari oggi disponibili possono essere applicate per la ricerca anche delle malattie genetiche più frequenti nella popolazione utilizzando lo stesso liquido amniotico o trofoblasto, prelevato per le altre indicazioni, fatte salve tutte le precauzioni già riportate e SOLO dopo aver informato la coppia attraverso una corretta consulenza genetica prima e dopo l'esame.

**In caso di sospetta anomalia fetale o patologia ecografica dubbia, con risultati genetici e cromosomici già effettuati e negativi, possono essere necessari ulteriori approfondimenti genetici che indagano ampie zone di DNA genomico, non a scopo diagnostico ma per identificare eventuali ed importanti informazioni da poter utilizzare durante le gravidanze successive.**

**B**

Nuove tecnologie, come ad esempio la CGH Array (metodologia molecolare applicata all'ibridazione in situ) che consente di valutare contemporaneamente e con alta specificità più regioni cromosomiche, non è ancora impiegata di routine in diagnosi prenatale. La sua efficacia dovrà pertanto ancora essere valutata da studi specifici per verificare la possibilità di diagnosticare, anche in epoca prenatale, piccoli riarrangiamenti noti come causa frequente di delezione o di microduplicazioni.

In casi particolari, esclusivamente ove esistano sospetti ecografici specifici, ovvero dove la translucenza nucale superi i 5 mm, è possibile proporre alla gestante approfondimenti mediante CHG arrays. In mancanza di tali elementi non si deve proporre alcun approfondimento. Stante infatti la loro solo iniziale introduzione in epoca prenatale la gestante, debitamente informata dei limiti, dopo opportuno colloquio, dovrà farne espressa richiesta sottoscrivendola insieme al consenso informato specifico.

**In presenza di una patologia specifica, quando vi è un sospetto non generico ma evidenze concrete che possano ricondurre, per esempio, ad anomalie a carico del cuore o dello scheletro, è opportuno consigliare che si eseguono, nel liquido amniotico, accertamenti collegati ad altri difetti genetici.**

**B**

In caso di sospetta cardiopatia si proceda ad accurata analisi familiare per cercare di individuare la possibile esistenza di geni mutati recessivi o dominanti a bassa penetranza e quindi si proceda all'analisi del cariotipo ed eventualmente di microriarrangiamenti cromosomici o mutazioni di geni candidati (ad es. la delezione 22q, sindrome di Williams, S. di Noonan).

In caso di sospetto di displasia scheletrica (spesso ecograficamente si tratta solo di un sospetto essendovi oltre 270 forme diverse delle quali circa 140 ad origine postatale e le altre comunque diagnosticabili tardivamente), sarebbe opportuno ricercare l'eventuale presenza delle mutazioni più frequenti a carico dei geni maggiormente implicati in questo genere di displasie (es del gene FGFR2 ed FGFR3) dopo una accurata valutazione

morfologica e consulenza genetica.

## 5. Conservazione del materiale

**La buona pratica clinica consiglia di conservare per tutta la gravidanza una opportuna quantità di materiale fetale prelevato mediante il test invasivo (amniocentesi o villocentesi).**



Poiché molti sospetti diagnostici sorgono tardivamente nel corso della gravidanza e può essere necessario praticare ulteriori approfondimenti genetici , così come nel sospetto di malattia emolitica , si ritiene utile conservare il materiale prelevato, anche in considerazione del fatto che i test attualmente in uso necessitano di una piccola quantità di materiale e che quest'ultimo, se ben conservato, non si denatura nel tempo della gravidanza.

## Nome dei Revisori Esperti ed Approvatori:

Prof. Giuseppe Canzone( *V. Presidente Sieog Primario Ospedaliero Palermo Esperto della Materia*), Prof. Giancarlo Dolfin (*Primario Ospedaliero, Torino*), Prof. Giuseppe Ettore(*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof.ssa Marina Frontali ( *Resp. Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare del CNR*), Prof. Vincenzo Giambanco (*Esperto della materia*), Prof. Claudio Giorlandino(*Presidente S.I.Di.P. Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Giuffrida(*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Novelli( *Ordinario di Genetica Umana Un. Tor Vergata Roma **Revisore esterno*** ), Prof. Luigi Filippo Orsini( *Direttore Clinica Ginecologica- Ostetrica Az. Ospedaliera di Bologna*), Prof. Mario Pavoni( *Responsabile Diag. Prenat. Osp. Riuniti di Bergamo Esperto della Materia*), Prof. Pasquale Pirillo(*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia* ), Prof. Paolo Scollo(*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia* ), Prof. Andrea L. Tranquilli(*Ordinario di Ostetricia e Ginecologia, Univ. Politecnica delle Marche*), Prof. Herbert Valensise ( *Associato di Clinica Ost/ Gin Un. Tor Vergata Roma* ), Dott.ssa Marina Baldi, Dott.ssa Valentina Becciu (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Domenico Bizzoco (*Genetista, Resp. Tecnico reparto Citogenetica Artemisia Main Center Roma* ), Dott. Luigi Caserta(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia* )Dott. Stefano Cecchi(*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per le Marche Esperto della Materia. **Estensore*** ), Dott. Antonio Cianci( *Ordinario di Clinica Ost/ Gin. Un. Di Catania* ), Dott. Pietro Cignini(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia.* ), Dott. Claudio Coco(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia* ),Dott. Giancarlo Conoscenti( *Responsabile Diag. Prenat. Az. Osp. Cannizzaro Catania* ), Dott.ssa Donata Delliponti(*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Umbria Esperto della Materia* ), Dott.ssa Linda Ferraro( *Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Rosita Fratto(*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per l'Emilia Romagna Esperto della Materia*), Dott. Paolo Gentili (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia; Resp.le Servizio di Diagn. Prenatale ASL- Roma* ), Dott.ssa Alessandra Girgenti(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia.* ), Dott.ssa Lucia Mangiafico(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Giovanna Masala(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Alvaro Mesoraca(*Genetista, Resp. Della Sezione di Genetica Medica artemisia Main Center Roma **Estensore***), Dott.ssa Adriana Panebianco (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia* ), Dott.ssa Zaira Ruggeri( *Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia* ), Dott.ssa Stefania Santeufemia(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia* ), Dott. Fabio Sirimarco (*Primario Ospedaliero Napoli Esperto della Materia* ), Dott. Vincenzo Spina(*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Lazio Esperto della Materia* ), Dott.ssa Emiliana Straziuso(*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Molise Esperto della Materia, Dirigente Il livello Ospedale di Isernia* ), Dott. Ernesto Tajani(*Primario Ospedaliero Terlizzi – Bari Esperto della Materia*), Dott.ssa Alessandra Tiezzi(*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Emilia Romagna Esperto della Materia. **Estensore*** ).

## 6. Bibliografia

1. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000;4:1-193
2. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:929-36
3. Int J Gynaecol Obstet .OGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005.Morin L, Van den Hof MC; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2006 Apr;93(1):77-81
4. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of Medical Screening* 2002;9:2-6
5. Youings S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:419-25
6. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down's syndrome. *JAMA* 2001;285:1044-55
7. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998; 53:369-76
8. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-6
9. Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-88
10. Feichtbam LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson DG, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 1995;98:248-54.
11. Thiagarajah S, Stroud CB, Babelidis F, Schnorr JA, Schnatterly PT, Ferguson JE. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels: what is the risk of fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 1995;713:388-9.
12. Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *American Journal of Medical Genetics* 2001;106:185-90
13. Smith DK, Shaw RW, Marteau TM. Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice. *British Medical Journal* 1994;309:776
14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis. Guideline No.8. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
15. Malone FD et al. First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56
16. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Mar;28(3):220-50. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Halifax NS.
17. Chueh JT, Goldberg JD, Bohlferd MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277-82
18. Aaron B. Caughey, Linda M. Hopkins, Mary E. Norton. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, vol.108, no.3, part 1, September 2006, 612-616
19. Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology* 1989;39:127-35
20. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99
21. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(1):45-50. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester. Suzuki Y et al.
22. *J Matern Fetal neonatal Med* 2004 May;15(5):313-7. Second-trimester amniotic fluid interleukin-10 concentration predicts preterm delivery. Apuzzio J et al.
23. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Feb;186(2):268-73. Ghezzi F et al.
24. *Obstet Gynecol.* 1983 Apr;61(4):450-3. A controlled study of amniotic fluid immunoglobulin levels in intraamniotic infection. Blanco JD et al.
25. *Folia Microbiol (Praha).* 2001;46(4):345-51. Cytokines and other important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. Splichal I et al.
26. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1994 Jan-Feb;198(1):1-5. Cytokines in the diagnosis of amniotic infection syndrome. Steinborn A et al.
27. *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):740-6. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. Krediet TG et al.
28. *Biol Neonate.* 2006;90(2):113-21. Epub 2006 Mar 17. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. Babnik J et al.

29. Wildhagen, 1999 Dpt. Pub Health, Erasmus, Rotterdam "Prenatal screening has a practical advantage "
30. Bradley, 1999 Foundation for Blood Research, Scarborough, MA. USA. "methodology is widely used and effective, but somewhat time and labor intensive when applied in the general pregnant population"
31. Rowley, 1999 Div. of Genetics, Un. of Rochester School of Med, NY, USA "cost of prenatal CF carrier screening could fall to equal the averted costs of CF patient. The cost of carrier testing is over \$100"
32. Vintzileos, 1998, Un. of Med. of New Jersey, New Brunswick 08903, USA "Under most assumptions and sensitivity analyses, a prenatal cystic fibrosis-carrier screening program appears to be cost-effective"
33. Brain development and the genetics of brain development. Clark GD - *Neurol Clin* - 01-NOV-2002; 20(4): 917-39
34. Routine rhesus-D genotyping in amniotic fluid: analysis of exon 10 versus intron 4 by polymerase chain reaction. Müller TH - *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* - 01-JAN-1997; 34: 210-4
35. DNA diagnosis for the practicing obstetrician; Gopal K. Gupta MB, BS Diana W. Bianchi MD *Obstetrics and Gynecology Clinics* Volume 24 • Number 1 • March 1997
36. Kroese M, Zimmern RL, Sanderson S. Genetic test and their evaluation: can we answer the key questions? *Genet.Med* 2004;6:475-80.
37. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
38. Bogardus ST, Jr., Concato J, Feinstein AR. Clinical epidemiological quality in molecular genetic research: the need for methodological standards. *JAMA* 1999;281:1919-26.
39. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988;259:1699-702.
40. Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing. Enhancing the Oversight of Genetic Test, Recommendations of the SACGT. 1-32. 2000. National Institutes of Health.
41. Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing. Development of a Classification Methodology for Genetic Test. Conclusions and Recommendations of the Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing. 2001.
42. Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J *et al.* Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am.J Epidemiol.* 2002;156:311-8.
43. Burke W. Genetic testing. *N.Engl.J Med.* 2002;347:1867-75.
44. Haddow J, Palomaki G. ACCE: A Model Process for Evaluating Data on Emerging Genetic Test. In Khoury M, Little J, Burke W, eds. *Human Genome Epidemiology*, pp 217-33. New York: Oxford University Press, 2004.
45. Sanderson S, Zimmern R, Kroese M, Higgins J, Patch C, Emery J. How can the evaluation of genetic test be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic test in the United Kingdom. *Genet.Med* 2005;7:495-500.
46. Quality & Safety in Genetic Testing: An Emerging Concern; WHO. [http://www.who.int/genomics/policy/quality\\_safety/en/index1.html](http://www.who.int/genomics/policy/quality_safety/en/index1.html) (Accessed 2.12.2005)
47. Blancquaert, I and Caron, L. Fragile X Syndrome: The role of molecular diagnosis and screening in an integrated approach to services. 1-176. 2002. Quebec, Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d' Intervention en Sante (AETMIS).
48. Office of Genomics and Disease Prevention and CDC. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP): Implementation and Evaluation of a Model Approach. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/egapp.htm> (Accessed 1-11-2005)
49. UK Genetic Testing Network. <http://www.ukgt.n.org/dossier.html> (Accessed 2.12.2005)
50. Burke W, Zimmern RL. Ensuring the appropriate use of genetic test. *Nat.Rev.Genet.* 2004;5:955-9.
51. Brenner H, Gefeller O. Variation of sensitivity, specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence. *Stat.Med.* 1997;16:981-91.
52. Knottnerus JA, Van Weel C. General introduction: evaluation of diagnostic procedures. In Knottnerus JA, ed. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*, pp 1-18. London: BMJ Books, 2002.
53. Mulherin SA, Miller WC. Spectrum Bias or Spectrum Effect? Subgroup Variation in Diagnostic Test Evaluation. *Ann Intern Med* 2002;137:598-602.
54. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic test. *Stat.Med.* 1987;6:411-23.
55. Office of Genomics and Disease Prevention and CDC. A Model System for Collecting, Analyzing and Disseminating Information on Genetic Test. <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/fbr.htm> (Accessed 1.12.2005)
56. Office of Genomics and Disease Prevention and CDC. Evaluation of Genetic Testing <http://www.cdc.gov/genomics/activities/fbr.htm>. (Accessed 2.12.2005)
57. Palomaki GE, Haddow JE, Bradley LA, Richards CS, Stenzel TT, Grody WW. Estimated analytic validity of HFE C282Y mutation testing in population screening: the potential value of confirmatory testing. *Genet.Med* 2003;5:440-3.
58. Palomaki GE, Bradley LA, Richards CS, Haddow JE. Analytic validity of cystic fibrosis testing: a preliminary estimate. *Genet.Med.* 2003;5:15-20.

59. Dequeker E, Cassiman JJ. Genetic testing and quality control in diagnostic laboratories. *Nat.Genet.* 2000;25:259-60.
60. Dequeker E, Ramsden S, Grody WW, Stenzel TT, Barton DE. Quality control in molecular genetic testing. *Nat.Rev.Genet.* 2001;2:717-23.
61. Ibarreta d, Bock A, Klein C, and Rodriguez-Cerezo E. Towards quality assurance and harmonisation of genetic testing in the EU. 1-140. 1-9-2003. European Commission.
62. Ibarreta D, Elles R, Cassiman JJ, Rodriguez-Cerezo E, Dequeker E. Towards quality assurance and harmonization of genetic testing services in the European Union. *Nat.Biotechnol.* 2004;22:1230-5.
63. Palomaki GE, FitzSimmons SC, Haddow JE. Clinical sensitivity of prenatal screening for cystic fibrosis via CFTR carrier testing in a United States panethnic population. *Genet.Med.* 2004;6:405-
64. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M *et al.* Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet.Med* 2004;6:387-91.
65. Haga SB, Khoury MJ, Burke W. Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nat.Genet.* 2003;34:347-50.
66. Pinsky L, Atkins D, Ramsey SD, Burke W. Developing guidelines for the clinical use of genetic test: a US perspective. In Khoury M, Little J, Burke W, eds. *Human Genome Epidemiology*, pp 264-82. New York: Oxford University Press, 2004.
67. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 2001;322:1052-6.
68. Marteau TM, Lerman C. Genetic risk and behavioural change. *BMJ* 2001;322:1056-9.
69. Audrain-McGovern J, Hughes C, Patterson F. Effecting behavior change: awareness of family history. *Am.J.Prev.Med* 2003;24:183-9.
70. Bowen DJ, Ludman E, Press N, Vu T, Burke W. Achieving utility with family history: colorectal cancer risk. *Am.J.Prev.Med* 2003;24:177-82.
71. McClure JB. Are biomarkers useful treatment aids for promoting health behavior change? An empirical review. *Am.J.Prev.Med* 2002;22:200-7.
72. Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, Gwinn M, Faucett A, Khoury MJ. Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? *Genet.Med* 2002;4:304-10.
73. Harper PS, Lim C, Craufurd D. Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium. *J.Med Genet.* 2000;37:567-71.
74. Morrison PJ. Insurance, unfair discrimination, and genetic testing. *Lancet* 2005;366:877-80.
75. Rothstein MA, Anderlik MR. What is genetic discrimination, and when and how can it be prevented? *Genet.Med* 2001;3:354-8.
76. Parker M, Lucassen A. Working towards ethical management of genetic testing. *Lancet* 2002;360:1685-8.
77. Godard B, Raeburn S, Pembrey M, Bobrow M, Fardon P, Ayme S. Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. *Eur.J.Hum.Genet.* 2003;11 Suppl 2:S123-42.:S123-S142.
78. European Commission Expert Group on the Ethical, Legal and Social Aspects of Genetic Testing. Recommendations on the Ethical, Legal and Social Implications of Genetic Testing. 2004. Brussels, European Commission.
79. Burke W, Pinsky LE, Press NA. Categorizing genetic test to identify their ethical, legal, and social implications. *Am.J.Med.Genet.* 2001;106:233-40.
80. Surbone A. Ethical implications of genetic testing for breast cancer susceptibility. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2001;40:149-57.
81. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Ayme S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur.J.Hum.Genet.* 2003;11 Suppl 2:S49-87.:S49-S87.
82. Melzer D, Zimmern R. Genetics and medicalisation. *BMJ* 2002;324:863-4.
83. Zimmern RL. Genetic testing: a conceptual exploration. *J.Med Ethics* 1999;25:151-6.
84. Nuffield Council on Bioethics. Genetic Screening: Ethical Issues. 1-115. 1993. London, Nuffield Council on Bioethics.
85. Genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility: evaluating direct-to-consumer marketing--Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle, 2003. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 2004;53:603-6.
86. Burton H. *Addressing Genetics, Delivering Health. A strategy for advancing the dissemination and application of genetics knowledge throughout our health professions.* Cambridge, Public Health Genetics Unit, 2003
87. Emery J, Watson E, Rose P, Andermann A. A systematic review of the literature exploring the role of primary care in genetic services. *Fam.Pract.* 1999;16:426-45.
88. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000;4:1-193
89. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:929-36
90. Int J Gynaecol Obstet .OGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005.Morin L, Van den Hof MC; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2006 Apr;93(1):77-81
91. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of*

92. Youngs S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:419-25
93. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down's syndrome. *JAMA* 2001;285:1044-55
94. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998; 53:369-76
95. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-6
96. Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-88
97. Feichtbam LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson DG, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 1995;98:248-54.
98. Thiagarajah S, Stroud CB, Babelidis F, Schnorr JA, Schnatterly PT, Ferguson JE. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels: what is the risk of fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 1995;713:388-9.
99. Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *American Journal of Medical Genetics* 2001;106:185-90
100. Smith DK, Shaw RW, Marteau TM. Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice. *British Medical Journal* 1994;309:776
101. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis. Guideline No.8. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
102. Malone FD et al. First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56
103. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Mar;28(3):220-50. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Halifax NS.
104. Chueh JT, Goldberg JD, Bohlferd MM, Golbus MS. Comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1277-82
105. Aaron B, Caughey, Linda M, Hopkins, Mary E, Norton. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, vol.108, no.3, part 1, September 2006, 612-616
106. Brambati B, Simoni G, Travi M, Danesino C, Tului L, Privitera O, et al. Genetic diagnosis by chorionic villus sampling before 8 gestational weeks: efficiency, reliability, and risks on 317 completed pregnancies. *Prenat Diagn* 1992;12:789-99
107. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(1):45-50. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester. Suzuki Y et al.
108. *J Matern Fetal neonatal Med* 2004 May;15(5):313-7. Second-trimester amniotic fluid interleukin-10 concentration predicts preterm delivery. Apuzzio J et al.
109. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Feb;186(2):268-73. Ghezzi F et al.
110. *Obstet Gynecol.* 1983 Apr;61(4):450-3. A controlled study of amniotic fluid immunoglobulin levels in intraamniotic infection. Blanco JD et al.
111. *Folia Microbiol (Praha).* 2001;46(4):345-51. Cytokines and other important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. Splichal I et al.
112. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1994 Jan-Feb;198(1):1-5. Cytokines in the diagnosis of amniotic infection syndrome. Steinborn A et al.
113. *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):740-6. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. Krediet TG et al.
114. *Biol Neonate.* 2006;90(2):113-21. Epub 2006 Mar 17. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. Babnik J et al.
115. Wildhagen, 1999 Dpt. Pub Health, Erasmus, Rotterdam "Prenatal screening has a practical advantage "
116. Bradley, 1999 Foundation for Blood Research, Scarborough, MA, USA. "methodology is widely used and effective, but somewhat time and labor intensive when applied in the general pregnant population"
117. Rowley, 1999 Div. of Genetics, Un. of Rochester School of Med, NY, USA "cost of prenatal CF carrier screening could fall to equal the averted costs of CF patient. The cost of carrier testing is over \$100"
118. Vintzileos, 1998, Un. of Med. of New Jersey, New Brunswick 08903, USA "Under most assumptions and sensitivity analyses, a prenatal cystic fibrosis-carrier screening program appears to be cost-effective"
119. Brain development and the genetics of brain development. Clark GD - *Neurol Clin* - 01-NOV-2002; 20(4): 917-39
120. Routine rhesus-D genotyping in amniotic fluid: analysis of exon 10 versus intron 4 by polymerase chain reaction. Müller TH - *Beitr*

Infusionsther Transfusionsmed - 01-JAN-1997; 34: 210-4

121. DNA diagnosis for the practicing obstetrician; Gopal K. Gupta MB, BS Diana W. Bianchi MD Obstetrics and Gynecology Clinics  
Volume 24 • Number 1 • March 1997



## **LINEE GUIDA SULLO SCREENING PRENATALE DELLE ANEUPLOIDIE FETALI**

### **1. Scopo**

Il molteplice numero di conoscenze scientifiche prodotte e pubblicate ogni anno rende difficile, se non in ambito molto settoriale e specialistico, prendere decisioni cliniche basate sistematicamente sulle migliori prove scientifiche disponibili.

Le linee guida nascono per cercare di dare una risposta a questa difficoltà. Il “Manuale metodologico – come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”, prodotto nell’ambito del Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) dall’Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS), dà di esse la seguente definizione: *“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”*.

Sempre secondo il PNLG, le linee guida dovrebbero consentire a tutti coloro che si occupano di sanità (clinici, amministratori, politici...) di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, *“riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali”*.

### **2. Introduzione**

Nelle gravidanze considerate a basso rischio, si è andato diffondendo l’uso di metodiche di screening indiretto, non invasive, per selezionare i casi a rischio più elevato da indirizzare eventualmente alla diagnosi prenatale invasiva.

I test di screening che si prefiggono di individuare anomalie strutturali e cromosomiche utilizzano marcatori sierici materni combinati tra loro, con caratteristiche strutturali del feto rilevabili con l’ecografia e con l’età gestazionale.

Gli obiettivi di tali screening sono l’identificazione di:

- anomalie incompatibili con la vita
- anomalie associate ad alta morbilità e disabilità a lungo termine
- condizioni fetali che possono essere trattate con terapia intrauterina

– condizioni fetali che richiedono accertamenti o trattamenti in epoca post-natale.

Tutti gli screening per anomalie fetali devono essere preceduti ed accompagnati da una consulenza genetica che consenta di fornire alla coppia tutti gli elementi necessari per poter decidere autonomamente se fare o meno il test e di rendere consapevole la sua scelta riproduttiva e l'eventuale ricorso ad un test invasivo.

E' doveroso assicurarsi che i genitori abbiano compreso il significato diagnostico e predittivo del test, nonché la possibilità di errori dovuti alla presenza di falsi negativi e falsi positivi.

Al momento attuale esistono diversi test di screening non invasivi, che verranno trattati nelle seguenti linee guida.

### 3. Metodologia

Le seguenti linee guida sono state elaborate utilizzando i criteri e i metodi previsti dal Manuale Metodologico (“Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”) sviluppato nell’ambito del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG, maggio 2002).

Le fonti utilizzate nella stesura di queste linee guida sono state MEDLINE a partire dal 1990, Cochrane Library fino al 2003, le linee guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (ACOG, RCOG, SOCG), le linee guida nazionali di riferimento “Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico” (1° stesura, anno 2004).

Le parole chiave utilizzate per la ricerca su Web sono state “translucenza nucale”, “duo test”, “test integrato”, “test combinato”, “ultrascreening”, “osso nasale”, “marcatori sierici di cromosomopatia”, “ultrasuoni”, termini considerati rilevanti dal MeSH (Medical Subject Heading).

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni sono state classificate secondo il PNLG (Piano Nazionale Linee Guida) – Manuale Metodologico:

#### Livelli di evidenza

- I** Prove ottenute da almeno uno studio clinico controllato randomizzato e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

### Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.
- ✓** Condotta di "buona pratica clinica" basata sull'esperienza del gruppo che ha sviluppato le linee guida.

#### 3.1 Metodi usati per analizzare l'evidenza

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili, ma anche il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di grading.

#### 3.2 Metodi di stesura e validazione

Le presenti linee-guida sono state poste all'attenzione di tutti i Revisori che le hanno studiate, analizzate ed infine, una volta corrette, rivalidate ed approvate.

Estensione: ad opera di studiosi delegati a raccogliere ed analizzare il materiale bibliografico.

Revisione: ad opera dei maggiori esperti nazionali della materia e del Consiglio eletto tra gli Esperti della S.I.Di.P..

### 3.3 Descrizione del metodo di stesura e validazione

Nome dei primi Estensori Esperti: **Dott.ssa Alessandra Tiezzi, Dott. Pietro Cignini, Dott.ssa Alessandra Girgenti**

### 3.4 Presentazione delle linee guida

Le presenti linee-guida vengono pubblicate sul Bollettino Ufficiale della Società di Diagnosi prenatale e Medicina Materno fetale, presentate alla Federazione delle Società Medico-scientifiche e al programma nazionale Linee Guida (ASSR e ISS), secondo quanto previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e nel decreto legislativo di razionalizzazione del SSN 229/99.

## 4. Tecniche indirette

Gli *ultrasuoni (US)* sono un valido strumento nell'identificazione delle malformazioni fetali in quanto permettono di identificare direttamente una malformazione, facilitare l'esecuzione di altre tecniche diagnostiche come l'amniocentesi o la villocentesi, valutare accuratamente i parametri biometrici fetali necessari ad eseguire quei test in cui è richiesta la precisa conoscenza dell'età gestazionale.

Esiste una review effettuata su 11 studi (Europa, USA, Corea) che ha valutato la capacità dell'uso routinario degli US di individuare anomalie fetali. Tale review ha rilevato una prevalenza di anomalie fetali (maggiori e minori) del 2.09%.

Livello di  
evidenza II

L'uso degli US per individuare anomalie fetali riduce la mortalità perinatale solo se i genitori decidono di interrompere la gravidanza a seguito della rilevazione di tali anomalie.

Livello di  
evidenza I

Altri fattori che influenzano questo parametro sono l'esperienza dell'operatore e la qualità dell'attrezzatura.

**Deve essere offerto alla gestante uno screening ecografico per anomalie strutturali idealmente tra la 18a e la 22a settimana di gestazione, effettuato da parte di un ecografista esperto e dotato di apparecchiatura adeguata.**

**A**

**L'attuale utilizzo degli ultrasuoni permette di distinguere una gravidanza patologica da una fisiologica nel 1° trimestre.**

**A**

I *test di screening biochimici* utilizzano marcatori sierici materni combinati tra loro e con caratteristiche strutturali del feto rilevabili ecograficamente, e con l'età gestazionale.

I test più utilizzati sono i seguenti:

**Duo-test:** test di screening che si esegue tra la 10a e la 14a settimana tramite il dosaggio della Beta-hCG (subunità Beta della gonadotropina corionica umana) e della PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza), sostanze che talvolta subiscono variazioni in presenza di anomalie del cariotipo fetale. La

variazione nelle concentrazioni di queste due sostanze incrociata con l'età materna e l'epoca gestazionale permette di calcolare il rischio individuale.

**Triplo-test:** è il più diffuso, si esegue preferibilmente tra la 15a e la 17a settimana attraverso il dosaggio ematico materno dell'alfafetoproteina, dell'estriolo non coniugato e della Beta-hCG. L'incrocio dei valori trovati con l'età materna e l'epoca gestazionale permette di calcolare il rischio specifico individuale.

**Quadruplo-test:** si associa il dosaggio dell'inibina A al triplo-test.

**Test combinato:** è l'associazione della translucenza nucale (NT) con i livelli di Beta-hCG e PAPP-A, l'età materna e quella gestazionale ecografica e l'epoca migliore per effettuarlo è compresa tra l'11a e non oltre la 13a settimana ecografica.

**La Translucenza Nucale (NT):** corrisponde allo spessore della regione posteriore del collo fetale, compresa tra la cute e la colonna vertebrale. La sua misurazione si esegue tra la 10a e la 13a settimana di gestazione. La NT da sola non è abbastanza sensibile per essere utilizzata come test di screening.

Livello di  
evidenza II

**Test integrato:** è l'insieme del test combinato effettuato al primo trimestre e di un secondo esame del siero materno eseguito alla 16a settimana.

**Test integrato sierologico:** è come il test integrato senza la translucenza nucale

**L'esame ecografico rappresenta, oggi, il gold standard per la ricerca delle anomalie fetali "aperte" e l'amniocentesi deve essere proposta come esame di approfondimento in presenza di elevata MSAFP solo nel caso di risultati ecografici dubbi.**

**B**

Livello di  
evidenza II

Tali screening devono essere preceduti ed accompagnati da un counseling che renda i genitori consapevoli dell'aspetto probabilistico dei test, del significato e della percentuale dei falsi positivi e falsi negativi.

Livello di  
evidenza V

In presenza di una situazione identificata come ad alto rischio, in genere viene offerto alla donna un test diagnostico, come per esempio la villocentesi o l'amniocentesi.

I numerosi studi condotti per valutare l'efficacia dei test di screening per la sindrome di Down presentano frequenti discrepanze nei risultati, probabilmente dovute a differenze nei disegni di studio, nelle epoche di esecuzione dei test, nei cut-off utilizzati, nelle capacità degli operatori e nella difficoltà di standardizzare le tecnologie utilizzate.

I test di screening migliori in termini di efficacia e sicurezza, sulla base di un grosso lavoro pubblicato dal programma per la valutazione delle tecnologie sanitarie del Servizio Sanitario Inglese (Health Technology Assessment, HTA) e dello studio multicentrico statunitense FASTER (First And Second Trimester Evaluation of Risk) condotto dal National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) sono risultati :

Livello di  
evidenza I

- (1) il test integrato sopra a tutti gli altri
- (2) se la NT non è possibile, il test integrato sierologico
- (3) se la donna giunge al controllo solo nel secondo trimestre, il quadruplo-test
- (4) se la donna sceglie di sottoporsi al test solo nel primo trimestre, il test combinato.

Il duo-test, il triplo-test e la translucenza nucale (presa singolarmente) non vengono raccomandati poiché, utilizzando lo stesso cut-off di rischio, presentano una sensibilità minore rispetto ad altri test. Inoltre, a parità di sensibilità o detection rate (cioè di percentuale di donne con feto affetto che risultano positive al test), presentano un più alto tasso di falsi positivi. In pratica, un numero maggiore di donne verrebbe sottoposta ad un test invasivo senza aumentare la proporzione di feti con sindrome di Down identificati, aumentando invece il numero di feti sani persi per le procedure invasive intraprese.

<b>Tabella I - Efficacia dei test di screening per la S. di Down con cut-off di rischio 1:250</b>				
<b>Età materna associata a:</b>	<b>DR (%)</b>	<b>Falsi positivi (%)</b>	<b>OAPR</b>	<b>FDD/FP</b>
Test integrato	90	2.8	1:14	9.0
Test sierologico	88	3.4	1:20	6.2
Quadruplo	84	5.7	1:30	4.2
Test combinato	83	5.0	1:27	4.7
Triplo test	81	6.9	1:38	3.3

**LEGENDA:**

**DR (*detection rate*):** la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test.

**Falsi positivi:** la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

**OAPR (*odds of being affected with positive results*):** il rapporto delle probabilità di affetto rispetto a quello non affetto con test positivo: veri positivi/falsi positivi.

**FDD/FP:** numero di feti con S. di Down diagnosticati per ogni feto sano perso.

**Modificato da:** Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7.

<b>Tabella II - Efficacia dei test di screening per la S. di Down</b>		
<b>Età materna associata a:</b>	<b>Falsi positivi (%) con DR a 85%</b>	<b>IC</b>
Test integrato	1.2	1.0-1.4
Test integrato sierologico Efficacia dei test di screening per la S. di Down	2.7	2.4-3.0
Test combinato	6.1	5.6-6.5
Quadruplo test	6.2	5.8-6.6
Triplo test	9.3	8.8-9.8
Doppi test	13.1	12.5-13.7
Traslucenza nucale: - a 10 settimane complete	25.1	24.0-26.2
- a 12-13 settimane complete	20.0	18.6-21.4

**LEGENDA:**

**Falsi positivi:** la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

**DR (detection rate):** la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test.

**IC:** intervallo di confidenza al 95%.

**FDD/FP:** numero di feti con S. di Down diagnosticati per ogni feto sano perso.

**Tratto da:** Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7.

**Esistono oggi dei programmi computerizzati in grado di calcolare il rischio di cromosomopatia sulla base di test combinati effettuabili sia nel I che nel II trimestre di gravidanza (SCA-TEST, marchio registrato dalla Società, allo scopo di evitare problemi di diffusione illegale o a scopo lucrativo del test). Questi test rappresentano oggi il metodo piu' appropriato ed efficace per lo screening prenatale delle aneuploidie fetali.**

**A**

Nel secondo trimestre, gli ultrasuoni possono individuare dal 60% al 91% dei feti affetti da trisomia 21 a seconda di quali markers ecografici vengono presi in considerazione per la valutazione (cisti dei plessi corioidei, aumentato spessore della plica nucale, difetti del setto interventricolare, rigurgito tricuspideale o mitralico, versamento pericardico, pielectasia, intestino iperecogeno...)

**Dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza uno screening con un test che comporta uno standard di detection rate di almeno il 70% circa ed un tasso di falsi positivi inferiore al 5%.**

**B**

**La gestante deve essere informata sulle caratteristiche probabilistiche di tali test e sulla possibilità di ulteriori test diagnostici. L'accettazione o meno dei test da parte della donna deve essere chiara.**

**B**

Bisogna discutere con la coppia che ha ottenuto una gravidanza mediante tecniche di procreazione assistita, la possibilità di effettuare uno screening prenatale delle anomalie strutturali congenite tramite appropriati test biochimici e ultrasonografici.

Livello di  
evidenza II

## Nome dei Revisori Esperti ed Approvatori:

Prof. Giuseppe Canzone (*V. Presidente Sieog Primario Ospedaliero Palermo Esperto della Materia*), Prof. Giancarlo Dolfin (*Primario Ospedaliero, Torino*), Prof. Giuseppe Ettore (*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof.ssa Marina Frontali (*Resp. Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare del CNR*), Prof. Vincenzo Giambanco (*Esperto della materia*), Prof. Claudio Giorlandino (*Presidente S.I.Di.P. Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Giuffrida (*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Novelli (*Ordinario di Genetica Umana Un. Tor Vergata Roma, Revisore esterno*), Prof. Luigi Filippo Orsini (*Direttore Clinica Ginecologica-Ostetrica Az. Ospedaliera di Bologna*), Prof. Mario Pavoni (*Responsabile Diag. Prenat. Osp. Riuniti di Bergamo Esperto della Materia*), Prof. Pasquale Pirillo (*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia*), Prof. Paolo Scollo (*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia*), Prof. Andrea L. Tranquilli (*Ordinario di Ostetricia e Ginecologia, Univ. Politecnica delle Marche*), Prof. Herbert Valensise (*Associato di Clinica Ost/Gin Un. Tor Vergata Roma*), Dott.ssa Marina Baldi, Dott.ssa Valentina Becciu (*Delegati Regionali S.I.Di.P per la Sardegna Esperti della Materia*), Dott. Domenico Bizzoco (*Genetista, Resp. Tecnico reparto Citogenetica Artemisia Main Center Roma*), Dott. Luigi Caserta (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia*), Dott. Stefano Cecchi (*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per le Marche Esperto della Materia.*), Dott. Antonio Cianci (*Ordinario di Clinica Ost/Gin. Un. di Catania*), Dott. Pietro Cignini (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia. Estensore*), Dott. Claudio Coco (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia*), Dott. Giancarlo Conoscenti (*Responsabile Diag. Prenat. Az. Osp. Cannizzaro Catania*), Dott.ssa Donata Delliponti (*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Umbria Esperto della Materia*), Dott.ssa Linda Ferraro (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia*), Dott.ssa Rosita Fratto (*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per l'Emilia Romagna Esperto della Materia*), Dott. Paolo Gentili (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia; Resp.le Servizio di Diagn. Prenatale ASL- Roma*), Dott.ssa Alessandra Girgenti (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia. Estensore*), Dott.ssa Lucia Mangiafico (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia*), Dott.ssa Giovanna Masala (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia*), Dott. Alvaro Mesoraca (*Genetista, Resp. Della Sezione di Genetica Medica artemisia Main Center Roma*), Dott.ssa Adriana Panebianco (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia*), Dott.ssa Zaira Ruggeri (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia*), Dott.ssa Stefania Santeufemia (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia*), Dott. Fabio Sirimarco (*Primario Ospedaliero Napoli Esperto della Materia*), Dott. Vincenzo Spina (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Lazio Esperto della Materia*), Dott.ssa Emilia Straziuso (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Basilicata Esperto della Materia, Dirigente II livello Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza*), Dott. Ernesto Tajani (*Primario Ospedaliero Terlizzi – Bari Esperto della Materia*), Dott.ssa Alessandra Tiezzi (*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Emilia Romagna Esperto della Materia. Estensore*).

## 5. Bibliografia

1. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000;4:1-193
2. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:929-36
3. Int J Gynaecol Obstet .OGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005. Morin L, Van den Hof MC; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2006 Apr;93(1):77-81
4. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of Medical Screening* 2002;9:2-6
5. Youings S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:419-25
6. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down's syndrome. *JAMA* 2001;285:1044-55
7. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998; 53:369-76
8. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-6
9. Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-88
10. Feichtbam LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson DG, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 1995;98:248-54.
11. Thiagarajah S, Stroud CB, Babelidis F, Schnorr JA, Schnatterly PT, Ferguson JE. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels: what is the risk of fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 1995;713:388-9.
12. Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *American Journal of Medical Genetics* 2001;106:185-90
13. Smith DK, Shaw RW, Marteau TM. Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice. *British Medical Journal* 1994;309:776
14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis. Guideline No.8. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
15. Malone FD et al. First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56
16. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Mar;28(3):220-50. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Halifax NS.
17. G. R. Devore. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 133-141
18. T. D. Shipp, B. R. Benacerraf. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22: 296-307
19. K. H. Nicolaides, V. Heath, S. Cicero. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308-315
20. K. Nicolaides, L. Shawwa, M. Brizot, R. Snijders. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 3 (1993) 56-69
21. RCOG. Ultrasound screening for fetal abnormalities: report of the RCOG working party. London: RCOG Press; 1997
22. Jepsen RG, Forbes CA, Sowden AJ, Lewis RA. Increasing informed uptake and non-uptake of screening: evidence from a systematic review. *Health Expectations* 2001; 4:116-26
23. Department of Health, social Services and Public Safety, Northern Ireland, National Assembly for Wales, Scottish Executive, Department of Health. Second report of the UK National Screening Committee. London: DoH; 2000
24. RCOG. Report of the RCOG working party on biochemical markers and the detection of Down's syndrome. London: RCOG; 1993
25. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening test. *British Medical Journal* 2001; 323: 157-62
26. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic test. *JAMA* 1999; 282: 1061-6
27. RCOG. Antenatal screening of Down syndrome. London: RCOG; 2003
28. Ritchie K et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. *Health Technology Assessment Report 5.* Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004
29. UK National Screening Committee. National Down syndrome screening programme for England. London: UK NSC; 2003