

Documento provvisorio: Elaborato Gruppo di Studio. Screening prenatale della trisomina 21

a cura di Marco Perona

Lo screening della sindrome di Down: Proposta di linee guida per il laboratorio

a) L'aspetto informativo

A1 E' auspicabile venga elaborato un testo unico per il consenso informato, coerente con le indicazioni della Commissione di Bioetica, che dovrà essere firmato dall' interessata e che dovrà anche contenere garanzie sull' aspetto "Privacy". E' altresì auspicabile che la denominazione del test venga unificata, p.

es. <<Screening per la sindrome di Down, la trisomia 18 ed i difetti del tubo neurale>>.

A2 Nello stesso stampato l'utente dichiarerà di non essersi in precedenza sottoposto ad altre indagini di screening - nella stessa od in altra sede - per la valutazione del rischio di aneuploidie, onde evitare conseguente difficoltà nella gestione di risultati non concordanti

A3 Il consenso informato firmato dalla gestante deve essere conservato per un anno in laboratorio unitamente al referto, successivamente archiviato per tempi da stabilire (5 aa?).

A4 Questa informativa deve anche illustrare all' utenza le prestazioni epidemiologiche ed analitiche ottenute dal laboratorio con lo screening (precisione analitica e dei MoM, OAPR, OANR, DR, FPR).

A5 Il risultato del test ha carattere probabilistico, e condiziona un processo decisionale; chi effettua la consulenza deve accertarsi della effettiva comprensione di questi concetti da parte della gestante.

A6 I programmi di calcolo del rischio sono poco discriminanti nei casi di diabete insulino-dipendente e di gravidanze gemellari: in questi casi è necessario fornire alla gestante una informazione mirata al riguardo; in mancanza di questa informazione il test non deve essere eseguito.

A7 Non verrà eseguito lo screening in caso di pregressa aneuploidia o di plurigemellarità, così come nel caso che la gestante dichiari di non voler procedere alla diagnosi invasiva in caso di positività.

A8 Occorre selezionare, prima di eseguire il test, i casi particolari in cui sia necessaria una specifica consulenza genetica: p es. i casi di pregressi DTN.

A9 Incentivare la scelta dello screening prima dell' eventuale amniocentesi anche per le gestanti di età superiore ai 35 anni, essendo questa una fascia di età in cui lo screening risulta più efficiente.

A10 In questo gruppo, oltre una soglia di età (da determinare, consigliabili i 38 aa), offrire lo screening soltanto a seguito di counseling specialistico

A11 La stessa procedura è da seguire nel caso di gravide di qualsiasi età sottoposte ad ICSI

b) il background o la conoscenza della popolazione

La prevalenza media di SdD nella popolazione italiana, tenuto conto dell' età media

delle gravide, è pari circa ad 1/700: pertanto una valutazione accettabile della sensibilità dello screening si può ottenere solo con 20000-25000 test, corrispondenti a circa 30 neonati affetti (la mediana è adeguatamente stabile se i casi sono 30 o più). Il bacino di utenza di un centro di screening dovrebbe avere una popolazione di gravide che consenta di raggiungere i numeri sopra esposti in tempi ragionevoli (massimo 3 anni).

Ed allora è necessario conoscere profondamente la realtà demografica dell' unità territoriale (ASL, Provincia, Regione) su cui il centro di screening prenatale insiste, dimensionandolo in funzione di questa.

Si dovrà pertanto, nell' ottica di un corretto monitoraggio epidemiologico

B\1 Conoscere, per ogni anno di attività di screening, i dati della popolazione (N° di gravidanze per anno di età materna)

B\2 Determinare il N° totale di gravidanze affette attese a termine .

B\3 Conoscere con esattezza il N° di gravide di età ≥ 35 anni a termine gravidanza.

B\4 Conoscere il N° di SdD riscontrate mediante amnio/villo-centesi eseguite per età.

B\5 Calcolare il N° di gravide aventi diritto allo screening e rapportarlo al N° di test di screening effettivamente eseguiti nello stesso periodo, valutando così l' adesione al programma.

B\6 Quanti Down sono stati individuati con lo screening e quanti alla nascita in questo gruppo.

B\7 Introdurre un fattore di correzione per il numero di veri positivi pari ad una riduzione del 23% derivante dal differente tasso di abortività delle gravidanze affette

B\8 Ricavare la vera sensibilità del programma di screening.

B\9 Valutare l' efficienza globale del programma di DPN (screening + test invasivi per età).

Si ritiene inoltre necessario che ogni laboratorio di screening operi a stretto contatto con il centro di diagnosi prenatale, che deve essere in grado di :

I) Fare ecografie di 2° livello.

II) Eseguire amniocentesi o altre procedure invasive.

III) Utilizzare un laboratorio di citogenetica in grado di individuare le trisomie in poche ore (FISH).

IV) Fornire consulenza genetica mirata ai casi particolari individuabili con lo screening.

c) Le funzioni del laboratorio:

C\1 Aspetti generali, organizzativi e pre-analitici

C\1.a Esperienza almeno biennale nella gestione del programma di screening prenatale, o inizio di questa attività soltanto dopo una acculturazione specifica del personale addetto presso centri specializzati.

C\1.b Conoscenza approfondita dei metodi analitici, statistici ed epidemiologici relativi.

C\1.c Esecuzione di un numero di screening non inferiore a 1500-3000 test/anno, (30-60/settimana) per avere un controllo epidemiologico minimamente attendibile.

C\1.d Datazione della gravidanza: il laboratorio deve registrare l'età gestazionale in base alle U.M. pur essendo preferibile la datazione ecografica; responsabilità del dato ecografico è dell' ostetrico. Ove vengano utilizzati i 2 tipi di datazione bisogna disporre di due set specifici di mediane dei normali.

C\1.e Raccolta dei dati anamnestici influenti sul calcolo: peso, fumo, parità, dati US (femore corto etc).

C\1.f Eseguire il prelievo in provette senza anticoagulanti e con separatore; centrifugarlo entro 2 ore, senza stapparlo (per evitare contaminazioni microbiche che possono artificialmente causare l'aumento della β hCG libera), e conservarlo a 4°C fino alla esecuzione dell' analisi. Analizzare i campioni entro 72 ore dal prelievo; congelare a -20°C i campioni non analizzati entro questo tempo.

C\1.g Per punti prelievo decentrati: centrifugare il prelievo prima dell' eventuale trasporto, da effettuare a temperatura controllata (2-8°C); le provette più adatte sono le BD: le Terumo hanno gel insufficiente per cui si può avere emolisi durante il trasporto. Nel caso di assenza del separatore, sierare, tappare e conservare a 4 °C come sopra: ricordarsi che trasferire il siero dal tubo primario ad uno secondario è fonte di possibili errori di identificazione.

C\1.i Conservare un' aliquota dei campioni per almeno 12 mesi a T= -20°C (meglio se a -80) *controllata*

C\2 Controllo di Qualità interno

C\2.a Esecuzione del controllo di qualità interno ad ogni seduta analitica per ogni analita: i criteri di controllo statistico devono essere noti a tutto il personale, ed ogni intervento conseguente a scostamenti dai valori bersaglio dovrà essere motivato e registrato.

C\2.b Le concentrazioni di almeno uno dei sieri di controllo devono essere vicine quanto più possibile ai valori mediani attesi per l' età gestazionale cui viene mediamente eseguito lo screening.

C\2.c Ove sia prevista la diluizione dei campioni il CdQ deve essere eseguito diluendo i siero di controllo nello stesso rapporto dei campioni

C\2.d In mancanza di prodotti commerciali con valori idonei per il CdQ è opportuno preparare pool di sieri che comunque devono essere testati per l'infettività (HbsAg, HCV, HIV).

C\2.e Ai risultati relativi al pool di controllo verranno attribuiti i dati anamnestici di una gestante fittizia, onde poter calcolare i MoM ed il rischio: concentrazioni, MoM e rischio saranno riportati su carte di controllo.

C\3 Programmi di VEQ

C\3.a Partecipazione a programmi di VEQ per gli analiti utilizzati nello screening, o, preferibilmente, a programmi appositamente organizzati quali il UK NEQAS, il programma francese ProBioQual o l'Immunosurvey della Medical Systems; mettere in diagramma sia l' inaccuratezza che l'imprecisione al fine di controllare gli andamenti.

C\3.b Qualora le prestazioni di uno o più prodotti utilizzati si rivelassero palesemente inadeguate essere pronti a cambiare forniture in corso non senza un adeguato confronto con altri utenti.

C\3.c Il cambio, ove necessario, deve essere effettuato "in corsa", ottenendo le regressioni analita/età gestazionale con un N° sufficiente di casi/settimana (%0 minimo da 15 a 20 sett.).

C\4 Il controllo di qualità epidemiologico

C\4.a Disponibilità di un proprio set di mediane di riferimento, costantemente aggiornate, per ogni analita: la stabilità di queste mediane nella popolazione deve essere verificata ogni 150 test circa e comunque almeno mensilmente.

C\4.b Controllo della stabilità delle mediane dei MoM di ogni analita almeno ogni 100 test: In caso di loro deriva ricalcolare i parametri delle regressioni analita/età gestazionale e sostituire i nuovi valori dei coefficienti a quelli in uso nel programma di calcolo del rischio.

C\4.c Monitoraggio continuo della False Positive Rate (FPR, Aspecificità): un aumento può non essere casuale ma dipendere da derive nelle prestazioni analitiche.

C\4.d Confronto, ad ogni nuovo caso individuato, tra la DR con la prevalenza attesa per l' età mediana della popolazione, correggendo del 23 % i veri positivi.

d) La comunicazione dei risultati

D\1 Il risultato deve essere emesso entro 5 giorni lavorativi (al massimo)

D\2 Il cut-off consigliato è 1:350 a termine, sulla base del dettato della Regione Liguria ed in analogia con la normativa francese (1:250 al 2° trimestre). Tale cut-off deve essere esplicitato nel referto.

D\3 I risultati positivi per SdD o NTD, o comunque implicanti ulteriori approfondimenti, devono essere comunicati il più tempestivamente possibile sia alle strutture decentrate sia direttamente alle pazienti ambulatoriali: in tal caso la comunicazione deve assumere un carattere di consulenza approfondita.

D\4 Verrà elaborato un testo unico per il commento in calce alla valutazione del rischio (si pensa di sottolineare solo l' aspetto amministrativo (decreto Bindi): Test + →Amniocentesi a carico del SSN).

D\5 Il referto deve contenere l'espressione del rischio di DTN, se ne è possibile la valutazione.

D\6 Il rischio di T18 viene espresso solo quando $> 1:350$

D\7 Correzione fumo: se fatta deve essere indicata nel referto.

D\8 Informazioni marginali (p. es. SLO, ittiosi, rischio ipertensivo etc.) vanno comunicati solo ai curanti

(alle gestanti solo in caso eccezionale e da parte di un consulente specificamente preparato).

D\9 Associare al risultato dello screening un modulo per la raccolta dell' outcome (forma da elaborare) eguale per tutti i centri.

D\10 Copia dei risultati delle misure ecografiche (BPD,CRL,NT, etc.; originali in ecografia) utilizzate per la datazione della gravidanza o come marcatori dello screening, devono essere conservati insieme al referto in quanto concorrenti alla formazione del medesimo.

D\11 Se il test viene eseguito al I° trimestre prevedere una forma di prenotazione per lo screening NTD

Il documento è aperto a discussioni e contributi, da inviare a: Dott. Marco Perona Ospedale S. Anna, Corso Spezia, 60 - 10126 Torino - Tel. 011 3134444