

Il Direttore

Torino, 21.10.2015
Protocollo n. 19762/144000
Classificazione

Ai Direttori Generali
Ai Direttori Sanitari
Ai Direttori DMI
Ai Responsabili dei Punti Nascita
Ai Responsabili Consultori Familiari
Loro Sedi

**OGGETTO: "Profilo assistenziale per le ecografie in gravidanza"-
"Profilo assistenziale per lo screening e la diagnosi prenatale delle
anomalie cromosomiche e della spina bifida aperta".**

Con la presente si inviano i documenti: "Profilo assistenziale per le ecografie in gravidanza"- "Profilo assistenziale per lo screening e la diagnosi prenatale delle anomalie cromosomiche e della spina bifida aperta".

L'Assessorato con il supporto di un gruppo tecnico esperto della tematica, alla luce delle Linee Guida nazionali, dei dati presenti nella letteratura internazionale e dell'esperienza regionale ha prodotto i documenti allegati che costituiscono una proposta operativa per uniformare l'offerta assistenziale su tutto il territorio regionale.

Si invitano le SS.LL. a garantire la massima diffusione del documento allegato tra tutti gli operatori interessati e coinvolti.

Si coglie altresì l'occasione per ringraziare tutti coloro i quali hanno collaborato per la definizione dei profili assistenziali allegati.

Restando a disposizione per ogni chiarimento si porgono distinti saluti.

Il Direttore Regionale
Dott. Fulvio Moirano



PROFILO ASSISTENZIALE PER LO SCREENING e LA DIAGNOSI PRENATALE DELLE ANOMALIE CROMOSOMICHE E DELLA SPINA BIFIDA APERTA

Premessa

Il documento descrive lo stato dell'arte dei criteri clinici e delle modalità organizzative del percorso dello screening prenatale delle anomalie cromosomiche e della spina bifida aperta al fine di garantire, in Regione Piemonte, a tutte le donne che intraprendono una gravidanza, l'omogeneità del percorso e la verifica continuativa della qualità, secondo quanto previsto dalla normativa regionale (DRG n° 34-8769 del 12/05/2008 e DGR n° 38-11960 del 4/08/2009).

E' noto che esistono prospettive di nuove metodologie analitiche (DNA fetale su sangue materno), che necessitano di approfondita analisi prima di essere utilizzate quali screening prenatali. A tal proposito si richiamano le Linee-guida "Screening prenatale non invasivo basato su DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)", elaborate dal gruppo tecnico di lavoro della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità datate maggio 2015.

In attesa di detta valutazione, il presente documento costituisce il percorso assistenziale attualmente approvato dalla Regione Piemonte.

Razionale

Alcune patologie congenite, tra cui le anomalie cromosomiche ed i difetti aperti del tubo neurale, possono essere sospettate e/o diagnosticate in fase prenatale.

- Le **anomalie cromosomiche** interessano lo 0,6-0,8% di tutti neonati con frequenza diversa, per alcune di esse (trisomia 21, 18 e 13), a seconda dell'età materna. La Sindrome di Down (SD) o "trisomia 21" è la più comune, rappresentando da sola circa la metà delle anomalie cromosomiche presenti alla nascita, ed è dovuta alla presenza di tre cromosomi 21 in luogo della normale coppia. È una condizione patologica congenita non ereditaria, a comparsa casuale.

La prevalenza attesa di nuovi casi della malattia è progressivamente aumentata in tutti i paesi industrializzati, a causa dell'incremento dell'età media delle donne in gravidanza. Il miglioramento dell'assistenza e il prolungamento della sopravvivenza delle persone affette ha determinato nella società la consapevolezza della sua presenza e portato allo sviluppo ed alla crescente richiesta di esami di Diagnosi Prenatale Invasiva (DPI).

Poiché la diagnosi prenatale è gravata dal rischio di perdita fetale valutabile intorno all'1%, le procedure di DPI sono offerte alle donne valutate a rischio più elevato sulla base di un preliminare test di screening, come raccomandato da numerose Società Scientifiche e Linee Guida nazionali ed internazionali. I test di screening per la trisomia 21, offerti a tutte le donne in gravidanza, consentono di selezionare, nella popolazione generale delle gestanti, un gruppo di donne ad alto rischio (circa il 5%) che, opportunamente informate, possono decidere di sottoporsi o meno a DPI.

- I **"difetti di chiusura del tubo neurale"** (DTN) sono un complesso di anomalie congenite caratterizzate da una mancata chiusura dell'involucro esterno delle strutture

che originano dal tubo neurale (encefalo e midollo). I due principali difetti del tubo neurale sono la spina bifida e l'anencefalia.

La spina bifida può avere gravità molto differenti e può essere:

- aperta, quando vi sia un'apertura della colonna e della cute fetale;
- chiusa, quando il difetto sia coperto da cute.

Percorso screening

Il percorso informazione/ test di screening/ eventuale DPI è oggetto, dal 2007, di specifiche Linee Guida nazionali ed internazionali.

Il percorso si propone nell'ambito della medicina perinatale come esempio di appropriatezza ed è da tempo una realtà per la maggioranza delle gestanti della Regione Piemonte. Infatti il Percorso Nascita e l'Agenda di Gravidanza (DRG n° 34-8769 del 12/05/2008 e DGR n° 38-11960 del 4/08/2009) prevedono l'offerta sistematica di un test di screening per le Trisomie 21, 18 a tutte le gestanti presenti sul territorio regionale, indipendentemente dall'età, all'interno di un percorso definito che comprende:

- 1) l'informazione,
- 2) l'espressione del consenso,
- 3) l'esame ecografico per datazione e misura di translucenza nucale (Nuchal Translucency - NT),
- 4) la raccolta dei dati anamnestici e clinici che possono influenzare il rischio,
- 5) l'esecuzione del/dei prelievi ematici,
- 6) la determinazione dei livelli dei marcatori biochimici,
- 7) la trasformazione in Multipli della Mediana (Multiple of Median- MoM) corretti secondo vari fattori clinici ed anamnestici,
- 8) il computo del rischio "personalizzato",
- 9) la consegna del risultato,
- 10) l'esecuzione dell'esame diagnostico se il test di screening esprime un risultato di alto rischio,
- 11) l'offerta di un intervento di prevenzione secondaria in base alla legge 194/1978 con supporto psicologico.

L'intero percorso viene attuato senza alcuna partecipazione al costo da parte della donna.

Strumenti del percorso

I test di screening per le anomalie cromosomiche oggi disponibili e riportati sull'impegnativa dell'Agenda di Gravidanza sono:

- il **TEST COMBINATO** (codice Nomenclatore tariffario regionale 90.43.6), a 11-13 settimane di età gestazionale: esame ecografico per la misura di lunghezza del feto (Crown Rump Length-CRL) e NT da parte di operatore accreditato e determinazione su siero materno della proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) e della frazione beta libera della gonadotropina corionica (fBeta-hCG);
- il **TEST INTEGRATO** (codice Nomenclatore tariffario regionale 98.43.8): a 11-13 settimane misura della CRL e NT (come per il test combinato) e determinazione su siero materno di PAPP-A e poi, a 15-18 settimane, determinazione su siero materno di alfafetoproteina (AFP), estriolo libero (uE3) e gonadotropina corionica (hCG) con espressione del rischio solo dopo il secondo prelievo. In caso di assenza di misura di NT da parte di un operatore accreditato, il test si configura come **TEST INTEGRATO BIOCHIMICO**.

- il **TRITEST** (codice Nomenclatore tariffario regionale 90.43.1): a 15-18 settimane di età gestazionale documentate ecograficamente e determinazione su siero materno di AFP, uE3 e hCG.

Solamente i test che comprendono il dosaggio di AFP a 15-18 settimane consentono di valutare anche il rischio per i difetti aperti del tubo neurale (DTN).

- la **misura della Translucenza Nucale (NT)** (codice Nomenclatore tariffario regionale 88.78.A): la misura della NT riveste un ruolo cruciale nel test combinato e nel test integrato. Per l'esecuzione di tale esame ecografico, a livello nazionale ed internazionale, l'operatore deve aver acquisito le credenziali previste e deve partecipare ad un programma di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ). L'operatore può eseguire l'ecografia per NT sia negli ambulatori di ecografia ostetrica delle ASL e/o ASO, sia in quelli privati. (Allegato 1 del Profilo Assistenziale per le ecografie in gravidanza).
Alle donne cui è stata riscontrata una misura ispessita della translucenza nucale del feto viene offerto un percorso specifico (Allegato 2 del Profilo Assistenziale per le ecografie in gravidanza).

Il risultato di un test di screening è classificato "positivo", cioè ad alto rischio, se esprime un rischio di SD uguale o superiore a 1 su 250 al momento dell'esecuzione del test (pari a 1 su 350 all'epoca del parto e al rischio delle donne che hanno compiuto 35 anni al momento del concepimento).

Alle donne con test di screening positivo viene proposto l'esame diagnostico invasivo: il prelievo dei villi coriali (Chorion Villus Sampling- CVS) tra le 11 e le 13 settimane di età gestazionale oppure l'amniocentesi tra le 15 e le 19 settimane.

- la **diagnosi prenatale invasiva** per la quale si procede al prelievo ecoguidato di tessuti embriofetali o annessiali (liquido amniotico, tessuto coriale, sangue fetale).
Sulle cellule fetali prelevate viene successivamente eseguito lo studio del cariotipo.

Va annoverata tra gli strumenti del percorso l'Agenda di Gravidanza che oltre alle impegnative per l'esecuzione dei test nell'apposito settore "Percorso Screening prenatale delle anomalie cromosomiche" contiene:

- le informazioni che unitamente alla discussione con il professionista potranno guidare la donna ad una scelta informata
- la flow chart del percorso stesso
- i moduli per il consenso informato, la valutazione del rischio, la scheda per la comunicazione dell'esito della gravidanza, il promemoria per la donna che deve accedere alla diagnosi invasiva.

PERCORSO CLINICO

A tutte le donne in gravidanza viene offerto un test di screening (impegnative 03 e 04 dell'Agenda di Gravidanza): sull'impegnativa 03 si trova la prescrizione della ecografia per NT; sull'impegnativa 04 sono elencati tutti e tre i test di screening. Ogni donna/coppia, sulla base delle informazioni discusse con il medico/ostetrica che segue la gravidanza e/o dell'epoca di gravidanza in cui effettua la prima visita e/o della presenza di particolari condizioni cliniche, sceglierà il test a cui sottoporsi. I due esami non richiesti devono essere barrati e controfirmati dal sanitario. Nell'Agenda di Gravidanza è presente il modulo per il consenso/dissenso informato.

1) Informazione preliminare

Al primo colloquio in gravidanza, sia nei servizi pubblici che privati, tutte le donne devono essere informate sulla possibilità di effettuare un test di screening per la valutazione del rischio di anomalie cromosomiche. Il sanitario informa in merito all'entità del rischio di cromosomopatia e delle altre malformazioni per le quali è calcolabile il rischio. Per una scelta consapevole sul fare o meno tali test la donna/coppia deve comprenderne bene il significato per valutarne i rischi e le opportunità; va informata altresì sulla tipologia e modalità di effettuazione dei test di screening, anche in situazioni quali la gemellarità (Allegato 1) o le tecniche di fecondazione assistita. L'informazione deve esplicitare i limiti (Falsi Positivi/Falsi Negativi) e le potenzialità (Sensibilità) del test e la disponibilità di un percorso diagnostico successivo.

L'informazione pre-screening può essere fatta singolarmente oppure a piccoli gruppi di donne/coppie.

2) Consenso informato

Il consenso informato deve essere il risultato della consapevolezza che:

- il test integrato ha la massima sensibilità (>90%) e il più basso numero di falsi positivi (3%);
il risultato è disponibile a 15 settimane compiute;
- il test combinato ha una sensibilità che non supera l'85% ed il numero di falsi positivi è più alto (circa 6%); il risultato è disponibile entro le 13 settimane;
- se la richiesta di test di screening è fatta dopo le 13+0 settimane di età gestazionale l'unico test fattibile è il tri-test a 15-18 settimane. Il test ha una sensibilità è del 70% e i falsi positivi circa 8%, il risultato è disponibile entro una settimana dal prelievo;
- in caso di positività dei test viene offerta la DPI con le specifiche della tempistica e delle modalità di esecuzione;
- in caso di conferma diagnostica la donna può usufruire della legge 194/78.

E' compito del sanitario guidare la scelta verso un test o l'altro quando particolari condizioni cliniche o di esigenze personali della gestante lo raccomandino, per esempio:

- per donne con fattori che controindichino l'esecuzione di CVS, quali utero retroverso-flesso o presenza di miomi, è preferibile il test integrato
- per le donne con precedente taglio cesareo il test combinato, in caso di risultato positivo, permette la diagnosi prenatale invasiva più precocemente, mediante CVS
- per donne che non possono effettuare i due prelievi previsti per il test integrato.

Il **Consenso** firmato dalla gestante è raccolto sul modello predisposto all'interno dell'Agenda di Gravidanza nella sezione "Screening Prenatale". Se la donna/coppia, dopo l'informazione pre-screening, declina l'offerta di screening prenatali, il rifiuto è raccolto con lo stesso modello e conservato nell'Agenda, oltre che nella sede in cui è stata fornita l'informazione.

Il sanitario, già nella fase di raccolta del consenso informato, deve inoltre spiegare chiaramente ed accertare la comprensione:

- delle modalità con cui vengono consegnati i risultati dei test,
- delle modalità con cui si accede alla diagnosi prenatale invasiva in caso di positività del test di screening,
- delle opzioni previste dalla legge 194/78.

3) Raccolta anamnesi

Per un corretto calcolo del rischio è fondamentale la datazione della gravidanza e l'acquisizione di alcuni dati anamnestici influenti sul rischio *a priori* (età materna, pregressa gravidanza con sindrome di Down o DTN o condizione di diabete insulino-dipendente) e di dati influenti sul rischio calcolato (datazione, peso della gestante, abitudine al fumo, gruppo etnico, terapie recenti o in corso, modalità del concepimento -in particolare l'eventuale utilizzo di eterogamete femminile-) in modo da poter effettuare le relative correzioni.

La rilevazione di questi dati sarà eseguita nel momento e nella sede della raccolta del consenso sull'apposito modulo dell'Agenda di Gravidanza (Valutazione del rischio per la Sindrome di Down nella Sezione "Screening Prenatale" pag 75). Se non compilato in quella occasione potrà essere fatto nell'ambulatorio di ecografia o contestualmente all'esecuzione del prelievo.

Qualora la donna durante l'approfondimento anamnestico informi il sanitario che la gravidanza è stata ottenuta con una tecnica di fecondazione tramite utilizzo di eterogamete femminile (effettuata all'estero), il reale rischio *a priori* non corrisponde a quello legato alla data di nascita della gestante. Il referto scritto necessariamente riporta il nome e l'età della paziente che ha effettuato il prelievo ematico. In caso di test positivo (rischio > 1/350), è possibile procedere al ri-calcolo del rischio con l'età della donatrice documentata. In questo caso il Laboratorio allega, sempre con lo stesso nome, un secondo referto provvisorio con il rischio ri-calcolato, che non può essere inserito nel database né quindi essere archiviato.

4) Esame ecografico per datazione e misura NT

L'esame ecografico del primo trimestre (impegno 03 dell'AdG) è indispensabile per confermare o correggere la datazione anamnestica, attraverso la misura della lunghezza del feto; se eseguito tra le 11+0 e 13+6 settimane può fornire la misura della NT (Allegati 1 e 2 del Profilo del Profilo Assistenziale per le ecografie in gravidanza).

5) Prelievo per il test di screening biochimico

Per i campioni ematici si utilizzano provette da 5 ml, senza anticoagulanti, con gel separatore; essi vanno conservati a 4°C e consegnati al Laboratorio di Screening Prenatale, presso il Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza, in giornata, oppure devono essere centrifugati e conservati in frigorifero per l'invio nel giorno successivo.

Secondo le disposizioni regionali (DGR n°38-11960 del 04/08/2009 Piano Socio-Sanitario Regionale 2007-2010 Area Materno-Infantile: Percorso Nascita, adozione Agenda di Gravidanza) il prelievo è analizzato per tutte le donne, indipendentemente da dove sia stato eseguito, presso il Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza, al fine di garantire il rispetto dei parametri internazionalmente definiti per la qualità. (Allegato 2)

6) Consegna risultato dello screening

La discussione del risultato dello screening può chiamare in causa operatori dei Centri dedicati, ginecologo/ostetrica che seguono la gravidanza. E' della massima importanza che ognuno, al proprio livello, sia ben informato sull'intero percorso sia clinico che organizzativo per evitare incomprensioni e per facilitare la realizzazione delle scelte della donna/coppia.

7) Diagnosi Prenatale Invasiva (DPI)

Nel caso in cui la donna decida di richiedere la DPI (Allegato 3) le saranno offerte tutte le informazioni necessarie raccomandandole di leggere gli approfondimenti proposti nella sezione "Per saperne di più" dell'AdG pag 111 e fornendole:

- il modulo di pag 79 con le indicazioni pratiche per l'accesso al prelievo dei villi coriali
- il modulo di pag 80 con le indicazioni pratiche per l'accesso all'amniocentesi

Il risultato del cariotipo fetale sul prelievo da DPI richiede tempi tecnici di perlomeno 2-3 settimane.

Oltre all'esame citogenetico, nelle sedi dove è disponibile, l'esecuzione della *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction* (QF-PCR) oppure della *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) per i cromosomi 21, 18 e 13 consente di fornire in tempi molto brevi (entro 72 ore) un primo esito parziale.

8) Legge 194/1978

La legge 194/78 prevede la possibilità di interruzione della gravidanza oltre i 90 giorni qualora siano presenti le condizioni esplicitate nell'articolo 6 della stessa Legge.

9) Comunicazione dell'esito di gravidanza

La donna va coinvolta nell'obiettivo del miglioramento della qualità delle prestazioni chiedendo la sua collaborazione attiva nel trasmettere al Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza, secondo le modalità indicate sulla "Scheda per la Comunicazione dell'esito della gravidanza" presente nella sezione "Screening prenatale" a pag 77 dell'AdG.

Organizzazione aziendale e interaziendale del percorso: la rete regionale

Il percorso coinvolge servizi aziendali territoriali ed ospedalieri di Aziende Sanitarie diverse. E' indispensabile che le Aziende formalizzino le modalità di presa in carico della donna nel collegamento territorio-ospedale-territorio e nella componente interaziendale che garantisca la centralizzazione presso il Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza della fase analitica. I servizi territoriali ed ospedalieri cui la donna fa riferimento durante il suo percorso nascita devono condividere i comportamenti assistenziali e di cura attraverso uno scambio ed un confronto costanti all'interno della rete di Ambulatori Dedicati ai test di screening.

Tutta l'attività descritta, che è necessaria per ottenere il massimo dell'accuratezza analitica, il completo governo dei fattori influenti sulle concentrazioni, il controllo costante delle mediane di riferimento, la verifica epidemiologica e il controllo della corrispondenza tra casi accertati ed attesi, non può essere parcellizzata senza perdere il suo significato di intervento sulla popolazione di un bacino di utenza i cui parametri sono stati stabiliti preliminarmente e poi costantemente monitorati. Proprio in questa attività sta la differenza tra l'offerta di alcune determinazioni come "un esame" alla singola gestante e l'offerta di un vero "test di screening" all'interno di un programma consolidato e verificato.

Ogni Azienda deve pertanto individuare le modalità per fornire in autonomia alcune parti del percorso (informazione capillare con l'ausilio della Agenda di Gravidanza distribuita nei Consultori a tutte le donne gravide, prenotazione ed esecuzione dell'ecografia con NT, prenotazione ed esecuzione del prelievo ematico, invio del prelievo al Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza, consegna alla donna del risultato, avvio all'eventuale fase diagnostica)

In particolare va strutturata la modalità di:

1. **interazione** con il Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza, che si fa carico delle fasi centrali del processo e della gestione delle necessarie verifiche di qualità.
2. **offerta dell'esecuzione del/dei prelievo/i**
3. Tutte le ASL/AO della Regione Piemonte dispongono di Unità operative di Ostetricia e Ginecologia con un ambulatorio di Ecografia ostetrica presso cui devono essere attivati Punti prelievo esterni per l'esecuzione dei prelievi da inviare al laboratorio Sant'Anna. Il Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza fornisce un opportuno supporto per l'identificazione del campione e l'associazione ai dati clinici. Ogni campione è identificato mediante etichette con codice a barre: lo stesso barcode identifica la scheda-richiesta con i dati anamnestico-clinici ed ecografici della gestante ed il suo consenso all'esecuzione del test.
4. **controllo** della corrispondenza tra prelievi inviati e referti ricevuti. Gli ambulatori dedicati delle varie ASL/AO ricevono i referti tramite modalità informatica o mediante personale dedicato che porta al Sant'Anna i campioni. Un sanitario dell'ambulatorio dedicato aziendale deve provvedere al controllo settimanale della corrispondenza tra il numero di esami inviati e quelli ricevuti.
5. **consegna** del risultato del test alla donna con particolare attenzione **alle situazioni** di rischio aumentato:
 - 1) **test di screening positivo per la sindrome di Down** (rischio uguale o superiore a 1/350),
 - 2) **test di screening con rischio superiore a 1/1000 per la trisomia 18** (vedi allegato 4)
 - 3) **AFP elevata, cioè > 2.50 MoM** (vedi allegato 3 del Profilo Assistenziale per le ecografie in gravidanza).
 - 4) **uE3 basso, cioè < 0.35 MoM** (vedi allegato 4 del Profilo Assistenziale per le ecografie in gravidanza).
 - 5) **PAPP-A bassa, cioè < 0.20 MoM** (vedi allegato 5 del Profilo Assistenziale per le ecografie in gravidanza).

In tutti questi casi le donne devono essere contattate telefonicamente il più rapidamente possibile e invitate a ritirare l'esito scritto presso il centro in cui hanno fatto il prelievo. Per questo è indispensabile che la donna fornisca più recapiti telefonici, che verifichi l'esattezza dei dati riportati, e che accetti di essere contattata telefonicamente.

La consegna del risultato positivo di un test di screening è un momento delicato e deve essere gestito da un medico/ostetrica esperti in diagnosi prenatale.

Il sanitario deve tenere un atteggiamento non direttivo senza minimizzare il significato del risultato, poiché è tra le gestanti classificate ad alto rischio dal test di screening o comunque con marcatori "anomali" che si concentrano le gravidanze affette da anomalie cromosomiche e/o strutturali.

Un risultato di rischio aumentato deve essere considerato un problema sanitario urgente e deve essere gestito da personale competente che si faccia carico, sulla base della scelta della donna/coppia, di prenotare eventualmente l'esecuzione della DPI.

3. **offerta** di tutte le informazioni sulla diagnostica invasiva in caso di positività del test di screening (modalità di accesso, rischi, ecc.....)

La struttura che ha eseguito le prime fasi del percorso eroga direttamente, se idonea, gli esami diagnostici oppure deve provvedere a programmarne l'esecuzione trattando direttamente con il centro a cui la gestante verrà inviata, evitando di lasciare alla donna il compito di prendere i contatti ed ottenere l'accesso tempestivo.

La donna, come specificato nell'apposito modulo dell'AdG di pag 79/80, deve presentarsi dotata di impegnative del Medico di medicina generale o del consultorio o dello specialista ambulatoriale unitamente al referto scritto del gruppo sanguigno eseguito presso un Centro Trasfusionale (in caso ne fosse priva viene eseguito direttamente presso il Centro di ecografia).

4. **collegamento** tra i PN e il Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza per quanto riguarda l'acquisizione delle informazioni relative all'esito delle gravidanze sottoposte a screening.

ALLEGATO 1

TEST DI SCREENING E DIAGNOSI PRENATALE DELLE ANOMALIE CROMOSOMICHE NELLE GRAVIDANZE GEMELLARI

Nella gravidanza gemellare l'informazione è un momento ancora più complesso anche perché tutti i test di screening ottengono risultati meno attendibili: la sensibilità si riduce del 15-20% per tutti i tipi di test. Per le gravidanze multiple (3 o più feti) non è possibile offrire il test biochimico, quindi l'unico strumento è l'ecografia a 11-13 settimane.

Nelle gravidanze gemellari è quindi consigliato un esame ecografico a 11-13 settimane con lo scopo di datare la gravidanza, di porre diagnosi di corionicità/amnionicità e di misurare la translucenza nucale (NT). In caso di reperto ecografico nella norma (misura del CRL e/o della NT concordanti fra i feti, non evidenza di anomalie fetali), la gestante può essere indirizzata al test biochimico (combinato o integrato).

In caso di reperto ecografico anomalo (NT ispessita, misura del CRL e/o della NT non concordanti fra i due feti, riscontro di anomalie fetali), la gestante va informata della possibilità di accedere ai test diagnostici (CVS/amniocentesi) indipendentemente dall'età materna.

Per le gravidanze gemellari monocoriali, il rischio che i feti siano affetti è lo stesso delle gravidanze singole, pertanto l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva è possibile alle gestanti che abbiano compiuto 35 anni al momento del concepimento.

Per le gravidanze gemellari bicoriali, il rischio che almeno uno dei due feti sia affetto è doppio rispetto alle gravidanze singole, pertanto l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva è possibile alle donne che abbiano compiuto 32 anni al momento del concepimento.

Per le gravidanze trigemine tricoriali, l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva è possibile per le donne che abbiano compiuto 29 anni al momento del concepimento.

ALLEGATO 2

SPECIFICHE TECNICHE RELATIVE ALLA DIAGNOSTICA BIOCIMICA E AL CALCOLO DEL RISCHIO PERSONALIZZATO

Determinazione dei livelli dei marcatori

Il Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza applica i criteri delle linee guida specifiche per i test di screening per la sindrome di Down proposte dalla Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC) ed ispirati a quelli previsti dalla legislazione francese. Le esperienze internazionali in atto sottolineano che i marcatori biochimici debbono essere analizzati in un ristretto numero di laboratori accreditati e sottoposti a specifiche verifiche di qualità. Infatti anche se il dosaggio degli ormoni proteici (tutti i marcatori lo sono, tranne uE3) è alla portata della maggior parte dei laboratori, tuttavia l'ampia sovrapposizione tra le distribuzioni dei livelli dei marcatori nella popolazione sana ed in quella degli affetti rende irrinunciabile contenere la variabilità analitica (CV%) entro limiti molto ristretti, così ristretti da essere intollerabili nella comune pratica del laboratorio di immunometria e da richiedere di concentrare l'esecuzione dei test di screening prenatale per la SD in un unico laboratorio regionale debitamente attrezzato.

Nella maggior parte delle gravidanze con feto affetto da SD, i singoli marcatori presentano valori modicamente differenti rispetto ai valori mediani tipici della popolazione di gravidanze con feto sano di pari età gestazionale. La determinazione di ogni marcatore viene rapportata al valore mediano della distribuzione e quindi convertita in MoM (Multipli della Mediana). I MoM dei diversi marcatori concorrono al calcolo di un unico coefficiente di probabilità di SD che corregge il rischio a priori legato all'età materna ed a eventuali precedenti anamnestici.

Per ogni marcatore il laboratorio dispone di un set di mediane di riferimento, la cui stabilità nella popolazione deve essere verificata almeno settimanalmente. Mediante l'immissione dei risultati analitici in apposito software in cui sono stati già inserite tutte le informazioni cliniche ed anamnestiche succitate, il livello di ogni marcatore viene rapportato con l'idoneo valore mediano e trasformato in MoM.

Gli stessi marcatori possono identificare anche le gravidanze a rischio aumentato di trisomia 18 (detta anche Sindrome di Edwards). In alcuni casi un rischio aumentato per SD o per trisomia 18 porta all'identificazione di altre aneuploidie a carico dei cromosomi sessuali o di altri cromosomi.

Il laboratorio pone estrema attenzione alle caratteristiche del campione, alla sua tracciabilità e alle informazioni relative alla gestante e tutti i campioni vengono processati entro 48 ore dall'arrivo in laboratorio.

In ottemperanza alla DGR n° 38-11960 del 4/08/2009 si predispone un'aliquota dei campioni per la conservazione da parte del laboratorio Sant'Anna per almeno 12 mesi a T -20°C / -80°C controllata. Se, in caso di documentate esigenze cliniche di analisi di tipo infettivologico, l'aliquota dovesse essere utilizzata prima del termine di conservazione previsto, le operazioni di prelievo e restituzione del campione crioconservato dovranno essere tracciate (richiedente, data prelievo e restituzione, operatore).

Computo del rischio “personalizzato” e refertazione

Tutti i MoM dei diversi marcatori utilizzati in un definito tipo di test concorrono al calcolo di un unico “coefficiente di probabilità” che corregge, personalizzandolo, il rischio noto *a priori*, legato all'età e ad eventuali precedenti anamnestici.

Il laboratorio referta gli esami entro tre giorni dall'accettazione del campione. Il referto del test di screening contiene molte informazioni:

- 1) la concentrazione dei marcatori biochimici con le unità di misura, la loro espressione in MoM per l'età gestazionale, corretti in base ai dati anamnestici inseriti;
- 2) la datazione della gravidanza in base alle misure ecografiche;
- 3) la misura della NT, se eseguita da operatore accreditato, e la sua espressione in MoM;
- 4) l'espressione numerica del rischio *a priori* legato all'età;
- 5) l'espressione numerica del rischio “personalizzato”

Controllo di Qualità

In ogni seduta analitica viene eseguito il controllo di qualità interno (CdQ) su due livelli di concentrazione per ogni marcatore. Per massimizzare l'efficacia, le concentrazioni di almeno uno dei sieri di controllo devono essere vicine ai valori mediani attesi per l'età gestazionale più frequente. Per questo ai prodotti disponibili in commercio sono preferiti pool di sieri, che garantiscono l'omogeneità della matrice. Ai risultati relativi a uno dei pool di controllo di ogni seduta analitica vengono attribuiti i dati anamnestici di una gestante fittizia e si procede al calcolo del rischio.

Il Laboratorio partecipa anche a programmi di verifica esterna della qualità (VEQ) che consentono di valutare la qualità dell'analisi di laboratorio, delle mediane per ciascuno dei marcatori e del calcolo del rischio.

Verifica di qualità epidemiologica

Per ogni marcatore è necessario disporre di un set di mediane di riferimento, la cui stabilità nella popolazione deve essere verificata almeno settimanalmente. In caso di deriva bisogna ricalcolare i parametri delle regressioni marcatore/età gestazionale. A cadenza settimanale si esegue il monitoraggio della False Positive Rate (FPR, Aspecificità): uno scostamento può non essere casuale, ma dipendere da derive nelle prestazioni analitiche. Il processo di controllo della qualità comprende anche la verifica annuale di VPP (valore predittivo positivo) e VPN (valore predittivo negativo) nella forma di

- OAPR -*odds of being affected with a positive result*- che indica ogni quanti soggetti positivi al test si identifica un caso di malattia;
- OANR -*odds of being affected with a negative result*- che indica ogni quanti soggetti negativi al test si verifica un caso di malattia.

I dati di VPP e VPN vengono valutati in base agli esiti delle gravidanze comunicato dalle donne attraverso l'apposito modulo per la raccolta dei dati di *follow up*.

Audit annuale

I parametri della verifica di qualità epidemiologica, insieme alla valutazione del rapporto tra casi accertati e casi attesi sono l'argomento principale dell'*Audit* annuale elaborato dal Servizio di Screening Anomalie Cromosomiche della AOU Città della Salute e della Scienza e consentono di valutare l'efficacia dei test di screening.

ALLEGATO 3

DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

Per diagnosi prenatale invasiva (DPI) si intende l'insieme delle procedure diagnostiche idonee a prelevare tessuti embriofetali o annessiali per l'identificazione, durante la gravidanza, di difetti congeniti o di infezioni fetali o per la valutazione di parametri ematologici.

Le indicazioni alla diagnosi prenatale invasiva rientrano in due grandi categorie:

1. presenza di un rischio procreativo prevedibile a priori:
 - età materna avanzata
 - genitore portatore eterozigote di anomalie cromosomiche strutturali
 - genitori portatori di mutazioni genetiche;
2. presenza di un rischio fetale reso evidente nel corso della gestazione:
 - malformazioni evidenziate all'esame ecografico
 - malattie infettive insorte in gravidanza
 - positività dei test biochimici e/o ecografici per anomalie cromosomiche
 - familiarità per patologie genetiche.

In Regione Piemonte hanno accesso alla diagnosi prenatale invasiva, mediante il Servizio Sanitario Regionale (SSR), le donne che hanno compiuto 35 anni al momento del concepimento oppure che abbiano effettuato un test di screening (proposto a tutte le donne in gravidanza indipendentemente dall'età materna) con esito positivo (rischio a termine uguale o superiore a 1/350) oppure una delle indicazioni previste dal DM 1998.

Le metodiche attualmente utilizzate sono:

1. Il prelievo dei villi coriali o Chorion Villus Sampling (CVS)
2. L'amniocentesi
3. La cordocentesi o funicolocentesi

1. Prelievo dei villi coriali

Lo scopo di questa tecnica è ottenere un campione adeguato di tessuto coriale da sottoporre ad indagini diagnostiche.

Il prelievo dei villi coriali si esegue a partire da 10 settimane compiute di età gestazionale teoricamente fino al termine di gravidanza, ma viene più frequentemente eseguito fino a 12-13 settimane in quanto, dopo la 14° settimana, si preferisce attendere ed eseguire l'amniocentesi.

2. Amniocentesi

Lo scopo della tecnica invasiva è ottenere un campione adeguato di liquido amniotico da sottoporre ad indagini diagnostiche.

L'amniocentesi deve essere eseguita da 15 settimane compiute di epoca gestazionale, per la maggiore probabilità di successo del prelievo e per i rischi più contenuti rispetto ai prelievi eseguiti in epoche più precoci. Le amniocentesi precoci, per definizione tra la settimana 10+0 e la 14 settimana + 6, presentano maggiori difficoltà di esecuzione, un maggiore rischio di aborto, di perdita di liquido amniotico, di piede torto e di fallimento della coltura cellulare e pertanto non sono più utilizzate nella pratica clinica.

3. Cordocentesi o funicolocentesi

Lo scopo della cordocentesi è ottenere un campione adeguato di sangue fetale da sottoporre ad indagini diagnostiche ed, eventualmente, effettuare terapie intravascolari fetali.

Il prelievo si esegue per via transaddominale a partire da 18 settimane compiute di età gestazionale.

Dal momento che tutte le procedure di diagnosi prenatale invasiva (DPI) comportano un rischio aggiuntivo di perdita fetale (per l'amniocentesi ed il CVS è stimato di circa 1%), è opportuno che gli operatori che effettuano queste procedure invasive abbiano competenze specifiche*.

Un operatore esperto offre maggiori probabilità di successo nel prelievo ed un minor rischio di perdita fetale rispetto all'operatore occasionale.

Prima di eseguire i prelievi in autonomia, è necessario superare un periodo di training eseguendo un numero adeguato e documentato di procedure con la supervisione di un *senior tutor*.

E' indispensabile che nei Centri diagnostici venga eseguito un numero di prelievi adeguato a mantenere la manualità acquisita dopo il training e un continuo livello di operatività, di sicurezza e accuratezza dell'analisi.

Quando le difficoltà di prelievo sono prevedibili è opportuno soprassedere al prelievo ed inviare la donna ad un Centro di secondo livello.

E' auspicabile eseguire un audit annuale delle procedure di DPI, per operatore e per centro, valutando il numero dei tentativi di prelievo e gli eventuali insuccessi, le complicanze immediate, i fallimenti diagnostici, il numero e l'età gestazionale degli aborti successivi alle procedure invasive.

La consulenza deve essere eseguita da un medico/ostetrica con competenze in genetica, fornendo le informazioni in modo comprensibile e riservato.

Se possibile, deve essere consegnato materiale informativo scritto.

L'organizzazione ospedaliera dovrebbe garantire un personale medico e sanitario preparato e un ambiente ed attrezzature adeguate per supportare le donne che ricevono la diagnosi di alterazioni cromosomiche o genetiche, e che richiedono poi una eventuale interruzione di gravidanza ai sensi della legge 194/78.

Prima della esecuzione dell'esame, è necessario informare tutte le donne:

- sull'entità del rischio genetico di cui sono portatrici,
- sulle possibilità di screening, diagnosi, prognosi e trattamento dei difetti congeniti,
- sui rischi correlati alle diagnosi invasive, sui limiti diagnostici di queste e sui tempi necessari per ottenere la diagnosi,
- sulle modalità di esecuzione delle procedure diagnostiche,
- sui motivi per cui si propone la diagnosi prenatale invasiva,
- sulle possibilità di chiarimento diagnostico nei casi dubbi,
- sui tipi di risultati citogenetici che si possono ottenere,
- sui processi di immagazzinamento dei prelievi ed i controlli di qualità,
- sulle opzioni di comportamento dopo la diagnosi, in modo da dare alle donna la possibilità di decidere valutando rischi e benefici.

Tutte queste informazioni dovrebbero essere fornite anche in relazione al rischio di aborto, locale e nazionale, in funzione della procedura eseguita; e all'accuratezza e agli eventuali limiti del Laboratorio Analisi a cui si inviano i prelievi, compresa l'informazione sul tasso dei fallimenti colturali.

La gestante deve esprimere la sua richiesta di effettuare la DPI firmando, nel corso della consulenza, il consenso informato che deve essere archiviato insieme alla documentazione clinica.

Referto scritto

Dopo l'esecuzione della procedura invasiva, deve essere sempre compilato un referto scritto in cui vanno riportati:

- indicazione alla procedura
- numero di feti, presenza o assenza di attività cardiaca
- corionicità/amnionicità in caso di gravidanze multiple
- parametri biometrici fetali
- posizione della placenta
- quantità di liquido amniotico (valutazione soggettiva)
- eventuali anomalie uterine e/o annessiali
- esecuzione della procedura (numero di tentativi, eventuali difficoltà al prelievo, quantità e caratteristiche del materiale prelevato)
- eventuali complicanze immediate
- eventuale esecuzione della profilassi anti-D
- eventuali consigli per i controlli ecografici successivi
- data e firma dell'operatore

*I centri ospedalieri pubblici ove si esegue sia l'amniocentesi che il prelievo dei villi coriali sono: Ospedale Sant'Anna di Torino, Ospedale Martini, Ospedale di Moncalieri, ASO Novara, ASO Cuneo e ASO Alessandria.

Ogni centro è importante che esegua un numero/anno adeguato a garantire i migliori risultati sia in termini di qualità del campione prelevato che di complicanze della gravidanza.

ALLEGATO 4

PERCORSO ASSISTENZIALE PER LE DONNE CHE HANNO AVUTO UN TEST CON RISCHIO ELEVATO DI TRISOMIA 18

In caso di test di screening positivo (rischio > 1/300 alla nascita) per la trisomia 18 viene seguito lo stesso percorso descritto per i test positivi per la trisomia 21 e la donna quindi può accedere direttamente alla diagnosi prenatale invasiva.

Se il test evidenzia un rischio compreso fra 1/300 ed 1/1000 questo viene stampato sull'esito (se il rischio è < 1/1000 non viene stampato), la donna viene informata di ciò e le viene proposto uno specifico percorso che prevede un esame ecografico a 17-18 settimane ed a 20-21 settimane di età gestazionale mirato alla ricerca dei segni ecografici di trisomia 18 con comunicazione alla donna/coppia, da parte del medico ecografista, delle informazioni che l'ecografia può fornire e dei rischi connessi all'amniocentesi.

Di seguito sono riportate le informazioni da fornire alla donna/coppia durante la consulenza.

1. La trisomia 18 ha un'incidenza di 1 su 3.000-8.000 nati vivi, ma il 95% esita in aborto/morte prenatale ed il 50-90% dei feti vivi a 16 settimane di età gestazionale non nasce vivo.
2. L'unico modo per porre diagnosi di trisomia 18 è lo studio del cariotipo fetale su villi coriali o su liquido amniotico, ma le procedure di diagnosi prenatale (prelievo di villi coriali/amniocentesi) comportano un rischio aggiuntivo di aborto di circa 1%
3. L'esame ecografico mirato alla ricerca dei segni ecografici indiretti di trisomia 18 è in grado di porre il sospetto di tale patologia nel 64-90% dei feti affetti, considerando non solo l'ecografia del II trimestre, ma anche quelle successive.
4. I segni ecografici associati alla trisomia 18 sono numerosi e riguardano non solo malformazioni strutturali quali cardiopatie, malformazioni del sistema nervoso centrale, dell'apparato gastro-enterico e di altri organi/apparati (igroma cistico, idrope), ma anche anomalie a carico di mani (atteggiamento tipico con dita accavallate), dei piedi (atteggiamento anomalo del piede, cosiddetto "a dondolo"), del cranio (cosiddetto "cranio a fragola"), del cordone ombelicale (arteria ombelicale unica, cisti del cordone), degli annessi (cisti placentare, polidramnios) e restrizione della crescita (uno o più parametri biometrici $\leq 5^\circ$ centile) presente nel 50% dei feti entro 24 settimane e nel 89% dopo 24 settimane di età gestazionale.

ALLEGATO 5

Livelli di **alfa-fetoproteina** nel siero materno (MS-AFP) **superiori a 2.50 MoM (2.00 MoM nelle gestanti con diabete insulino-dipendente)** in occasione dell'esecuzione dei test di screening a 15-18 settimane di età gestazionale indicano un rischio aumentato per i difetti aperti del tubo neurale (DTN) e per le malformazioni della parete addominale.

Elevati livelli di MS-AFP sono molto spesso dovuti a cause placentari e/o ad episodi emorragici pregressi: in questi casi con il passare delle settimane i livelli di MS-AFP vanno incontro a variazioni che possono fornire utili informazioni e suggerimenti per la condotta clinica.

Pertanto, alle donne cui è stato riscontrato un valore di MS-AFP superiore a 2.50 MoM è proposto un percorso diagnostico specifico che prevede:

1. due esami ecografici mirati allo studio del tubo neurale e della parete addominale a 17-18 settimane e a 20-21 settimane
2. secondo dosaggio di AFP a distanza di almeno otto- dieci giorni dal primo. Non occorre una nuova richiesta: la provetta sarà accompagnata dalla copia del referto, precisando la data del nuovo prelievo
3. una ecografia ostetrica a 26-28 settimane per la valutazione della crescita fetale
4. attento monitoraggio clinico materno- fetale (controllo della pressione arteriosa sistemica materna) da parte del curante

Per l'esecuzione degli esami ecografici addizionali, è necessaria per ogni esame l'impegnativa per "Ecografia Ostetrica di 2° livello e consulenza prenatale" (se compilata indicando il codice M50 la prestazione è esente da ticket).

ALLEGATO 6

Livelli di **estriolo libero (uE3) uguali o inferiori a 0.35 MoM** in occasione dell'esecuzione dei test di screening a 15-18 settimane di età gestazionale possono essere secondari alla presenza delle seguenti condizioni (elencate in ordine decrescente di probabilità):

1. Aborto interno
2. Ittiosi X-linked e/o Sindrome da delezione dei geni contigui
3. Anomalie cromosomiche
4. Deficit enzimatico nella steroidogenesi
5. Condizioni non patologiche (quale il deficit di STS placentare)
6. Sindrome di Smith-Lemli-Opitz (SLOS)

Pertanto, alle donne cui è stato riscontrato un valore **estriolo libero uguali o inferiori a 0.35 MoM** è offerto uno specifico percorso diagnostico costituito da:

1. una ecografia ostetrica al fine di stabilire la vitalità del feto
2. una consulenza genetica presso la SC Genetica Medica - Ospedale Molinette di Torino, prenotando telefonicamente al n° 011 633 6771 e, se possibile, inviando il referto del test di screening al numero di fax 011 633 5181
3. eventualmente un prelievo di liquido amniotico per:
 - valutazione del cariotipo fetale
 - analisi del DNA per la ricerca di delezioni del gene della Steroido Solfatasi e dei geni contigui nella regione Xp22.3
 - dosaggio del DHC-7-deidrocolesterolo

L'amniocentesi viene programmata dal Medico Genetista dopo il colloquio con la donna

Per l'esecuzione degli esami ecografici addizionali, è necessaria per ogni esame l'impegnativa (se compilata indicando il codice M50 la prestazione è esente da ticket).

1. Ecografia ostetrica
2. Consulenza genetica
3. Ecografia ostetrica ed amniocentesi
4. Coltura di amniociti, cariotipo da metafasi di liquido amniotico e diagnosi molecolare per delezione gene STS e/o geni contigui
5. AFP su liquido amniotico
6. Dosaggio 7DHC su liquido amniotico

ALLEGATO 7

Livelli di **PAPP-A molto bassi** (uguali o inferiori a 0.20 MoM), in presenza di un feto vivo e vitale, riscontrati durante l'esecuzione del test di screening a 11-13 settimane di età gestazionale possono essere messi in relazione con un rischio aumentato di:

- Ritardo di crescita fetale
- Condizioni sindromiche rare

Pertanto, alle donne cui è stato riscontrato un valore di **PAPP-A** uguale o inferiore a 0.20 MoM, è proposto uno specifico percorso diagnostico costituito da:

1. una ecografia ostetrica a 17-18 settimane
2. una consulenza genetica presso la SC Genetica Medica dell'Ospedale Molinette di Torino, prenotando telefonicamente al n° 011 633 6771 e, se possibile, inviando il referto del test di screening e le date delle ecografie al numero di fax 011 633 5181
3. eventualmente un prelievo di liquido amniotico per la valutazione del cariotipo fetale. L'amniocentesi viene programmata direttamente dal Servizio "Screening Anomalie Cromosomiche" se il test di screening evidenzia un esito positivo (rischio alto di trisomia 21 o 18) oppure dal Medico Genetista dopo il colloquio con la donna
4. una ecografia ostetrica ed ecocardiografia fetale a 20-21 settimane
5. una ecografia ostetrica a 26-28 settimane

Per l'esecuzione degli esami ecografici addizionali, è necessaria per ogni esame l'impegnativa (se compilata indicando il codice M50 la prestazione è esente da ticket).

- tre impegnative per "Ecografia Ostetrica di 2° livello e consulenza prenatale"
- una impegnativa per "Consulenza genetica"
- una impegnativa per "Ecocardiografia fetale e Doppler cardiaco fetale".

PROFILO ASSISTENZIALE PER LE ECOGRAFIE IN GRAVIDANZA

Premessa

Il documento descrive i criteri clinici e le modalità organizzative per la prenotazione e l'esecuzione appropriata delle ecografie in gravidanza al fine di garantire in Regione Piemonte a tutte le donne in gravidanza l'omogeneità e la qualità del percorso, che include l'informazione, i requisiti per l'accesso, la consulenza in caso di risultato patologico o sospetto e la tempestiva attivazione del percorso diagnostico-terapeutico successivo per poter fornire alle donne ed ai neonati l'assistenza appropriata.

A tal fine è indispensabile la formalizzazione, all'interno delle Aziende Sanitarie, del percorso diagnostico ecografico che garantisca il collegamento territorio-ospedale-territorio e definisca le modalità di presa in carico della donna cui devono essere fornite tutte le informazioni utili per seguire il percorso.

Ogni Azienda deve individuare i servizi di riferimento all'interno della rete ospedaliera/aziendale o sovrazonale cui verranno inviate le donne.

I servizi territoriali ed ospedalieri cui la donna fa riferimento durante il suo percorso nascita, devono condividere i comportamenti assistenziali e di cura propri del profilo assistenziale attraverso uno scambio ed un confronto costanti.

Introduzione

Il profilo assistenziale alla gravidanza fisiologica della Regione Piemonte propone, nel percorso nascita di ogni donna, l'esecuzione di due ecografie ostetriche e, nel caso si verifichi la necessità di assistenza addizionale per la presenza di condizioni patologiche o di situazioni di rischio, ogni ulteriore esame ecografico necessario alla definizione del caso. I servizi di I e II livello (Consultori/ Ambulatori di Medicina Specialistica/Ospedali) che effettuano gli esami ecografici in gravidanza debbono attrezzarsi, in termini di strumentazioni adeguate, di competenze e di posti disponibili per rispondere alla domanda della popolazione residente; vanno inoltre garantiti posti in urgenza.

L'adesione informata della donna al percorso proposto richiede la disponibilità a fornire le informazioni relative agli obiettivi e limiti delle tecniche, così come anticipati sull'Agenda di gravidanza, nonché la refertazione nei termini esplicitati dalle Società Scientifiche del settore.

1. L'ecografia del primo trimestre (impegnativa 03 dell'Agenda di gravidanza) da eseguirsi tra le 7 e le 13 settimane è mirata alla datazione della gestazione ed alla identificazione di gravidanze gemellari. E' eseguita presso i servizi di I livello. L'ecografia del primo trimestre può comportare o meno la misurazione della translucenza nucale (NT Nuchal Translucency) per la cui abilitazione è previsto che l'operatore abbia avuto un adeguato training teorico- pratico e che si sottoponga ad una verifica periodica della qualità (Allegato 1).

L' impegnativa deve essere completata con l'iscrizione del codice M con la definizione

della settimana di gestazione per l'esenzione dalla partecipazione alla spesa.

2. L'ecografia del secondo trimestre (impegnativa 07 dell'Agenda di gravidanza) da eseguirsi tra le 19 e le 21 settimane di età gestazionale, viene proposta come modalità di screening di alcune malformazioni fetali e come tale deve rispondere a determinati requisiti secondo quanto suggerito dalle LG del Ministero e da molte Società Scientifiche Internazionali compresa la Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG).
3. Le ecografie necessarie ad un percorso di assistenza addizionale, come esplicitato in seguito, per l'esenzione dalla partecipazione alla spesa debbono essere completate con il codice di esenzione M50 e debbono riportare con chiarezza il quesito clinico.

La rendicontazione della componente ecografica del percorso nascita indispensabile per ogni intervento di monitoraggio e valutazione richiede, insieme al codice di esenzione M appropriato, l'uso delle corrette codifiche del Nomenclatore tariffario:

- Ecografia con valutazione traslucenza nucale 88.78A
- Ecografia di screening del secondo trimestre 88.78.3
- Eco(color)doppler 88.75.2
- Ecocardiografia fetale 88.72.5
- Ecografia ostetrica eseguita nel primo/secondo/terzo trimestre 88.78 (escluse quelle soprariportate)
- Ecografia diagnostica o di II livello 88.78.4

4. Si allega tabella con elenco punti di erogazione delle prestazioni del percorso ecografico aggiornato al 2013 (Tabella 2).

Screening ecografico del secondo trimestre

Obiettivo: diagnosticare il più precocemente possibile le malformazioni fetali maggiori contenendo il numero di falsi negativi e di falsi positivi.

Le patologie malformative maggiori sono presenti nel 3% dei nati e sono responsabili del 25% della natimortalità e del 45% della mortalità perinatale, costituiscono circa un terzo dei motivi di ospedalizzazione in età pediatrica e sono causa di metà dei casi di ritardo psico-motorio in età pediatrica.

Solo il 10-15% delle malformazioni si verifica in gravidanze con fattori di rischio, mentre la maggior parte (85-90%) interessa la popolazione di gravidanze a basso rischio. Questo implica che anche nella popolazione a basso rischio è necessario che lo screening venga condotto con metodo, effettuando i rilievi previsti dalla linee-guida, praticando altresì l'esame con apparecchiature adeguate e con operatori formati. Inoltre l'esame va effettuato tra le 19 e le 21 settimane di età gestazionale per meglio visualizzare le strutture anatomiche fetali ed in tempo utile per eventuali approfondimenti e/o per dare alla donna la possibilità di interrompere la gravidanza, qualora ne ricorrano le condizioni ai sensi della legge 194/1978.

L'ecografia del II trimestre consente di identificare circa la metà dei feti con malformazioni.

Razionale: l'identificazione in epoca prenatale di patologie malformative e/o di anomalie di crescita del feto permette una assistenza addizionale nel percorso gravidanza/parto/puerperio con migliori esiti feto-neonatali.

L'assistenza addizionale va proposta alle donne in cui sono stati identificati fattori di rischio specifico:

- 1) precedenti la gravidanza (anamnesi ostetrica, personale e familiare, patologia materna);
- 2) insorti durante la gravidanza (sospetto all'esame ecografico di screening o al test di screening biochimico, assunzione di farmaci, patologie infettive ecc.)

L'assistenza addizionale dal punto di vista ecografico comprende tutti gli eventuali ulteriori accertamenti quali la cosiddetta "ecografia mirata o diagnostica o di II livello", l'ecocardiografia fetale, la valutazione dopplerflussimetrica e le procedure di diagnosi prenatale invasiva. In caso di patologie genetiche pregresse oppure di diagnosi di patologia fetale è indispensabile una valutazione multidisciplinare (genetisti, neonatologi, specialisti pediatri, psicologi).

In presenza di fattori di rischio specifici le Aziende devono attivare un percorso condiviso e formalizzato per la definizione diagnostica.

Gestione clinica

E' fondamentale che l'offerta di indagini volte ad indagare la salute del feto avvenga sulla base di una consulenza "non direttiva". E' preciso obbligo (etico e giuridico) del medico non "orientare" le scelte della donna ma solo fornire gli strumenti conoscitivi (il più possibile completi, aggiornati, comprensibili e comprensivi delle principali implicazioni, etc.) attraverso i quali la donna possa realizzare, in piena autonomia, le proprie scelte in termini di accettazione o di rifiuto delle tecniche di diagnosi prenatale.

L'ecografia diagnostica (cosiddetta ecografia di "II livello") deve essere richiesta quando il medico e/o l'ostetrica evidenzia una delle seguenti condizioni:

- sospetto o diagnosi di malformazione durante l'esame di screening effettuato secondo le LG SIEOG
- mancata visualizzazione di organi previsti dall'esame di screening del II trimestre effettuato secondo le LG SIEOG
- NT ispessita nel I trimestre ($\geq 99^{\circ}$ centile o 3.5 mm) (vedi Allegato 2)
- polidramnios/oligoamnios (definizione di polidramnios: tasca uguale o superiore a 8 cm; definizione di oligoamnios: tasca uguale o inferiore a 1 cm oppure AFI - Amniotic Fluid Index maggiore del 95° centile o inferiore al 5° centile)
- iposviluppo fetale (misure biometriche fetali uguali o inferiori al 5° centile, anche solo un parametro: circonferenza cranica, circonferenza addominale e/o femore)
- due o più "soft markers" (plica nucale ≥ 6 mm, pielectasia ≥ 5 mm, iperecogenicità intestinale, focus iperecogeno intracardiaco, femore e/o omero corto $< 5^{\circ}$ centile, cisti dei plessi corioidei)
- sospetta macrosomia fetale (documentata ecograficamente con valori biometrici $> 95^{\circ}$ centile)

- test di screening positivo per trisomia 21 in donna indecisa se sottoporsi o meno alla diagnosi prenatale invasiva
- test di screening positivo (rischio $\geq 1/300$)/sospetto (rischio $\geq 1/1000$) per trisomia 18
- AFP materna ≥ 2.50 MoM al test integrato/tri-test (vedi Allegato 3)
- dosaggio estriolo basso (≤ 0.35 MoM) al test integrato/tri-test (vedi Allegato 4)
- dosaggio PAPP-A bassa (≤ 0.20 MoM) al test combinato/integrato (vedi Allegato 5)
- sospetta placenta previa (sospetto diagnostico in esame ecografico effettuato da 25 settimane compiute di età gestazionale in poi)
- placenta previa centrale all'esame di screening del II trimestre (19 – 21 settimane)
- precedente figlio affetto da malformazione/familiarità per malformazioni fetali → prenotare nel I trimestre per valutare il caso, informare la donna/coppia sulle possibilità di diagnosi ecografica ed eventuale consulenza genetica
- diabete insulino-dipendente materno
- infezioni materne in gravidanza (previa eventuale consultazione con il collega specialista e/o il Centro identificato dall'ASL come riferimento sulla necessità della valutazione ecografica addizionale)
- patologie materne con aumentato rischio di patologia fetale (previa eventuale consultazione con il collega specialista e/o il Centro identificato dall'ASL come riferimento sulla necessità della valutazione ecografica addizionale)
- assunzione farmaci con aumentato rischio di patologia fetale (previa eventuale consultazione con il collega specialista e/o il Centro identificato dall'ASL come riferimento sulla necessità della valutazione ecografica addizionale)

NON VA RICHIESTA L'ECOGRAFIA DIAGNOSTICA IN CASO DI:

- riscontro di miomi uterini
- poliabortività
- perdite ematiche nel I trimestre
- "minaccia d'aborto"
- obesità materna

La Dopplerflussimetria (o Velocimetria doppler) deve essere richiesta quando il medico e/o l'ostetrica evidenzia una delle seguenti condizioni:

- Iposviluppo fetale (misure biometriche fetali uguali o inferiori al 5° centile, anche solo un parametro: circonferenza addominale e/o femore)
- Paziente ipertesa (ipertensione indotta dalla gravidanza o pre-esistente alla gravidanza)
- Gravidanze gemellari con crescita discordante fra i due feti
- Diabete insulino-dipendente con vasculopatia materna (su indicazione dell'Ambulatorio dedicato)
- Altre indicazioni (idrope fetale, malformazioni fetali, alloimmunizzazione) rientrano nei casi già seguiti in Centri di riferimento: in tali situazioni la Dopplerflussimetria viene effettuata durante il monitoraggio fetale e non richiede una prenotazione in altra sede od orario. Per le pazienti con alloimmunizzazione materno-fetale solo previa consulenza c/o Ambulatorio dedicato

NON VA RICHIESTA LA DOPPLERFLUSSIMETRIA:

in presenza di altre patologie materne, salvo indicazioni fetali.

L'ecocardiografia fetale deve essere richiesta quando il medico e/o l'ostetrica evidenzia una delle seguenti condizioni:

a) Fattori di rischio MATERNI o FAMILIARI

- Malattie ereditarie con presenza di cardiopatia
- Familiarità per cardiopatia (gravida affetta, partner affetto, precedente figlio affetto)
- Malattie materne:
 - diabete insulino-dipendente;
 - fenilchetonuria;
 - malattie autoimmuni quali il Lupus Eritematosus Sistemico (LES) o sindrome LLAC;
 - alcolismo
- Assunzione di farmaci (ACE-inibitori, litio, derivati della vitamina A, paroxetina)
- Documentata infezione materna da virus rosolia (previa eventuale consultazione con il collega specialista e/o il Centro identificato dall'ASL come riferimento sulla necessità della valutazione ecografica addizionale)
- Gravidanza ICSI effettuata dopo raccolta dello sperma testicolare o epididimale (TPT)

b) Fattori di rischio FETALI

- Sospetta malformazione cardiaca oppure mancata visualizzazione delle scansioni richieste (4-camere cardiache, emergenza dei grossi vasi) all'esame di screening
- NT ispessita nel I trimestre (uguale o superiore a 3 mm)
- Gravidanza gemellare monocoriale
- Iposviluppo fetale precoce (definito come misure biometriche fetali uguali o inferiori al 5° centile e manifesto nel II trimestre)
- Malformazione fetale non cardiaca e/o anomalie cromosomiche
- Idrope fetale
- Aritmia fetale persistente (il riscontro di un'aritmia transitoria durante l'esecuzione dell'esame ecografico è molto frequente e NON costituisce indicazione all'esecuzione dell'ecocardiografia fetale).

NON VA RICHIESTA L'ECOCARDIOGRAFIA PER:

- Riscontro ecografico di focus iperecogeno intracardiaco fetale
- Gravida e/o partner affetti da prolasso della mitrale e/o aorta bicuspidale
- Obesità materna

Gravidanze in cui è stata posta diagnosi di patologia fetale.

La gestione di una gravidanza con patologia fetale deve avvenire in un contesto in cui sia possibile offrire alla donna/coppia il supporto psicologico e l'adeguata informazione che non può prescindere dalla collaborazione con altri specialisti (ecografista esperto, genetista, neonatologo, cardiocirurgo, chirurgo, urologo, ortopedico ecc). Pertanto, qualora sia effettuata la diagnosi di patologia malformativa, il compito del medico ecografista non può considerarsi esaurito con il solo momento diagnostico in quanto è indispensabile fornire alla donna/coppia tutte le informazioni circa il significato clinico della patologia rilevata, le opzioni terapeutiche e la gestione clinica della gravidanza/parto.

Per i suddetti motivi, l'ecografia diagnostica deve essere eseguita in Centri dotati di apparecchiature adeguate e da operatori esperti, con competenze specifiche nella patologia dell'apparato a carico del quale si sospetta la presenza di malformazione. E' necessario potersi avvalere della consulenza di genetisti, psicologi, neonatologi e specialisti pediatri in un percorso multidisciplinare che permetta alla donna/coppia di avere una informazione il più possibile completa ed alla diade mamma/bambino una assistenza il più possibile adeguata.

E' fondamentale che tale fase di diagnosi e successiva consulenza venga adeguatamente documentata attraverso la redazione di una relazione scritta e che ne sia data informazione ai servizi curanti (ginecologo, consultorio, ospedale).

Qualunque sia la scelta della donna/coppia (proseguire o interrompere la gravidanza) deve essere offerto un percorso diagnostico-terapeutico che inizia con la diagnosi prenatale, ma continua fino al termine della gravidanza.

In caso di exitus fetoneonatale o di interruzione volontaria della gravidanza, è opportuno, previo consenso della donna, che siano effettuati gli accertamenti ritenuti utili alla definizione della diagnosi; che il riscontro autoptico sia effettuato da un operatore esperto; che sia redatta una relazione contenente tutti gli elementi rilevati.

L'indicazione del Punto Nascita idoneo al parto deve differenziare le situazioni di rischio neonatale per le quali è opportuno che il Punto Nascita sia dotato di TIN e di competenze specialistiche neonatali (cardiocirurgia, chirurgia ecc) rispetto alle situazioni in cui è consigliabile un Punto Nascita con almeno 1000 parti/anno con disponibilità di un'équipe integrata formata dagli specialisti necessari.

Bibliografia

1. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. 2007
2. Linee Guida SIEOG. Editeam 2010
3. Paladini D, Rustico M, Viora E, Giani U, Bruzzese D, Campogrande M, Martinelli P. Fetal size charts for the Italian population. Normative curves of head, abdomen and long bones. Prenatal Diagnosis 2005; 25: 456-464
4. ISUOG Practice Guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gyn 2011; 37:116-126
5. www.acog.com
6. www.fetalmedicine.org
7. www.isuog.org
8. www.sieog.it
9. www.cittadellasalute.to.it

ALLEGATO 1

MISURA DELLA TRANSLUCENZA NUCALE (TN)

L'esecuzione dell'ecografia per la misura della TN è subordinata ad uno specifico training teorico-pratico ed alla valutazione di un certo numero di immagini secondo quanto proposto dalle LG delle Società Scientifiche nazionali ed estere. In Regione Piemonte sono operativi alcuni ecografisti che hanno acquisito le credenziali della Fetal Medicine Foundation (FMF) di Londra e molti altri hanno acquisito le credenziali mediante il programma istituito dal Servizio di "Screening Anomalie Cromosomiche" del Presidio Ospedaliero Sant'Anna della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Gli operatori, una volta acquisite le credenziali, devono mantenerle mediante l'adesione ad un programma di verifica esterna di qualità (VEQ) periodica.

Possono essere utilizzate sia la VEQ della FMF, sia quella effettuata dal Servizio di "Screening Anomalie Cromosomiche" del Presidio Ospedaliero Sant'Anna della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. Quest'ultimo annualmente fornisce ad ogni operatore un audit del lavoro svolto nei 12 mesi precedenti, in termini di valori mediani, MoM mediani, incremento settimanale percentuale e confronto con la regressione generale della totalità degli operatori. Quando i criteri previsti non sono rispettati (per esempio sottostima significativa, superiore al 20% dei valori mediani) oppure la casistica è insufficiente (meno di 30 casi/anno) l'operatore interessato viene informato e si rende indispensabile una nuova valutazione. Se la VEQ soddisfa i criteri richiesti, l'ecografista rimane nell'elenco degli operatori per l'anno successivo e le misure di NT da lui effettuate vengono considerate nel calcolo del rischio di trisomia 21 (test integrato/test combinato). Il laboratorio effettua anche verifiche "in itinere" delle misure di NT di ciascun operatore e dell'omogeneità tra operatori con gli stessi metodi sopra descritti informando il medico ecografista dell'eventuale scostamento dall'atteso.

L'ecografia del primo trimestre con misura di NT viene eseguita routinariamente in tutte le ASL/ASO della Regione Piemonte ed ha un ruolo clinico insostituibile, in specifico in alcune situazioni particolari quali il rilievo di una NT ispessita (vedi allegato 2) o la gemellarità. In queste condizioni viene effettuata una specifica consulenza, che illustra in modo dettagliato le varie opzioni affinché le scelte successive possano essere pienamente consapevoli.

ALLEGATO 2

PERCORSO DIAGNOSTICO PER LE DONNE CUI E' STATA RISCONTRATA NT ISPESSITA

La misura della translucenza nucale (NT) va raffrontata all'età gestazionale e quindi alla misura del feto (CRL): il percorso proposto è diverso se il valore riscontrato di NT è uguale o superiore al 99° centile oppure superiore al 95° centile, ma inferiore al 99° centile.

Al momento dell'esame ecografico, che è il primo passo del percorso di screening, la donna viene informata della misura della NT e, mediante specifica consulenza, le viene proposto uno dei seguenti percorsi:

- A. Le gestanti alle quali è stata rilevata una misura di NT superiore al 99° centile (pari a 3,5 mm per qualunque misura di CRL compreso fra 40 e 80 mm), possono richiedere di eseguire direttamente l'esame diagnostico mediante prelievo dei villi coriali in quanto il rischio di anomalie cromosomiche è molto alto: è del 20% con NT di 4,0 mm, del 33% con NT di 5,0 mm, del 50% con NT di 6,0 mm; arriva fino al 65% con NT uguale o superiore a 6,5 mm.

La consulenza deve essere effettuata da un esperto di medicina prenatale, poiché la NT aumentata correla non solo con la trisomia 21, ma anche con altre anomalie cromosomiche e/o malformazioni strutturali ed essere espressione di sofferenza dell'unità feto-placentare.

Alle gestanti con NT superiore al 99° centile, anche se risultate negative allo screening o con cariotipo normale all'esame diagnostico, dovranno essere proposti ulteriori accertamenti in quanto a rischio maggiore di malformazioni strutturali e/o patologie sindromiche. Tale rischio è direttamente correlato con l'entità dello spessore della NT.

Dal punto di vista ecografico si propone

- una ecografia a 16-17 settimane
- una ecografia ed ecocardiografia fetale a 20-21 settimane.

Se la NT ispessita continua ad essere tale (misura della plica nucale superiore a 5 mm) nel secondo trimestre con cariotipo fetale normale, si informa la donna/coppia che:

- il rischio complessivo di evoluzione non favorevole della gravidanza (idropo fetale e/o morte fetale/perinatale o nato vivo affetto da sindrome genetica) è circa del 10%;
- il rischio di deficit neuro-psicomotorio è del 3-5%.

Se il cariotipo è normale, l'ecografia e l'ecocardiografia sono normali a 20-21 settimane, si informa la gestante che, dai dati più recenti della letteratura, il rischio residuo di esito sfavorevole della gravidanza risulta notevolmente ridotto e non dissimile da quello della popolazione generale.

B. Alle donne a cui, durante l'esame ecografico effettuato a 11-13 settimane di età gestazionale, viene riscontrata una misura della translucenza nucale superiore al 95° centile (vedi tabella 1), ma inferiore al 99° centile (circa il 4% della popolazione sottoposta a screening) viene proposto:

- di continuare il percorso del test di screening (combinato o integrato), ovviamente previa informazione alla donna, per giungere ad una definizione del rischio personalizzato, tenendo anche conto della componente biochimica. Le donne che hanno compiuto 35 anni possono scegliere di accedere direttamente alla DPI.
- esame ecografico di screening a 19-21 settimane di età gestazionale effettuabile presso Ospedale/Consultorio/Centro privato purché eseguito rispettando i criteri suggeriti dalle LG SIEOG;
- ecocardiografia fetale a 19-21 settimane (come suggerito dalle LG SIEOG).

Tabella 1. Sono riportati i valori del 95° centile della Translucenza Nucale (NT) per ogni misura di CRL compresa fra 40 e 80 mm (range nel quale viene effettuato l'esame ecografico di screening del I trimestre)

CRL (mm)	95° centile NT (mm)
40-58	2.2
59-65	2.3
66-69	2.6
70-75	3.2
76-80	3.5

ALLEGATO 3

PERCORSO DIAGNOSTICO PER LE DONNE CUI SONO STATI RICONTRATI VALORI DI ALFA- FETO PROTEINA SUPERIORI ALLA NORMA

Livelli di alfa-fetoproteina nel siero materno (MS-AFP) superiori a 2.50 MoM (2.00 MoM nelle gestanti con diabete insulino-dipendente) in occasione dell'esecuzione dei test di screening a 15-18 settimane di età gestazionale indicano un rischio aumentato per i difetti aperti del tubo neurale (DTN) e per le malformazioni della parete addominale.

Elevati livelli di MS-AFP sono molto spesso dovuti a cause placentari e/o ad episodi emorragici pregressi: in questi casi con il passare delle settimane i livelli di MS-AFP vanno incontro a variazioni che possono fornire utili informazioni e suggerimenti per la condotta clinica.

Pertanto, alle donne cui è stato riscontrato un valore di MS-AFP superiore a 2.50 MoM è proposto un percorso diagnostico specifico che prevede:

1. due esami ecografici mirati allo studio del tubo neurale e della parete addominale a 17-18 settimane e a 20-21 settimane
2. secondo dosaggio di AFP a distanza di almeno otto- dieci giorni dal primo. Non occorre una nuova richiesta: la provetta sarà accompagnata dalla copia del referto, precisando la data del nuovo prelievo
3. una ecografia ostetrica a 26-28 settimane per la valutazione della crescita fetale
4. attento monitoraggio clinico materno- fetale (controllo della pressione arteriosa sistemica materna) da parte del curante

Per l'esecuzione degli esami ecografici addizionali, è necessaria l'impegnativa per "Ecografia Ostetrica di 2° livello e consulenza prenatale" con il codice di esenzione M50 per gravidanza a rischio.

ALLEGATO 4

PERCORSO DIAGNOSTICO PER LE DONNE CUI SONO STATI RISCONTRATI NT VALORI DI ESTRIOLO LIBERO INFERIORI ALLA NORMA

Livelli di estriolo libero uguali o inferiori a 0.35 MoM in occasione dell'esecuzione dei test di screening a 15-18 settimane di età gestazionale possono essere secondari alla presenza delle seguenti condizioni (elencate in ordine decrescente di probabilità):

1. Aborto interno
2. Ittiosi X-linked e/o Sindrome da delezione dei geni contigui
3. Anomalie cromosomiche
4. Deficit enzimatico nella steroidogenesi
5. Condizioni non patologiche (quale il deficit di STS placentare)
6. Sindrome di Smith-Lemli-Opitz (SLOS)

Pertanto, alle donne cui è stato riscontrato un valore di estriolo libero uguale o inferiore a 0.35 MoM è offerto uno specifico percorso diagnostico costituito da:

1. ecografia ostetrica al fine di stabilire la vitalità del feto
2. consulenza genetica
3. eventuale prelievo di liquido amniotico per:
 - valutazione del cariotipo fetale
 - analisi del DNA per la ricerca di delezioni del gene della Steroido Solfatasi e dei geni contigui nella regione Xp22.3
 - dosaggio del DHC-7-deidrocolesterolo
4. amniocentesi programmata dal Medico Genetista dopo il colloquio con la donna

Per l'esecuzione degli accertamenti addizionali, è necessaria l'impegnativa con il codice di esenzione M50 per gravidanza a rischio come da elenco sottoriportato:

1. Ecografia ostetrica
2. Consulenza genetica
3. Ecografia ostetrica ed amniocentesi
4. Coltura di amniociti, cariotipo da metafasi di liquido amniotico e diagnosi molecolare per delezione gene STS e/o geni contigui
5. AFP su liquido amniotico
6. Dosaggio 7DHC su liquido amniotico

ALLEGATO 5

PERCORSO DIAGNOSTICO PER LE DONNE CUI SONO STATI RICONTRATI VALORI DI PAPP-A INFERIORI ALLA NORMA

Livelli di PAPP-A molto bassi (uguali o inferiori a 0.20 MoM), in presenza di un feto vivo e vitale, riscontrati durante l'esecuzione del test di screening a 11-13 settimane di età gestazionale possono essere messi in relazione con un rischio aumentato di:

- Ritardo di crescita fetale
- Condizioni sindromiche rare

Pertanto, alle donne cui è stato riscontrato un valore di PAPP-A uguale o inferiore a 0.20 MoM, è proposto uno specifico percorso diagnostico costituito da:

1. ecografia ostetrica a 17-18 settimane
2. consulenza genetica
3. eventuale prelievo di liquido amniotico per la valutazione del cariotipo fetale
4. amniocentesi programmata direttamente dalla Struttura Semplice "Screening Anomalie Cromosomiche" del Presidio Ospedaliero Sant'Anna della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino se il test di screening evidenzia un esito positivo (rischio alto di trisomia 21 o 18) oppure dal Medico Genetista dopo il colloquio con la donna
5. ecografia ostetrica ed ecocardiografia fetale a 20-21 settimane
6. ecografia ostetrica a 26-28 settimane

Per l'esecuzione degli accertamenti addizionali, è necessaria l'impegnativa con il codice di esenzione M50 per gravidanza a rischio, come da elenco sottoriportato:

- Ecografia Ostetrica di 2° livello e consulenza prenatale
- Consulenza genetica
- Ecocardiografia fetale e Doppler cardiaco fetale

TABELLA 2

Elenco delle Strutture Ospedaliere e Territoriali della Regione Piemonte dove si eseguono ecografie ostetriche con le varie prestazioni offerte (dati ottenuti con un Questionario inviato dall'Assessorato ai Punti Nascita nel 2013).

ASL/ ASO	Servizi di Ecografia	NT	Ecografia di screening II trimestre	Ecografia diagnostica	Ecocardiografia fetale	Doppler
ASO	OIRM S.Anna	x	x	x	x	x
ASO	Osp .Mauriziano	x	x			
ASL TO1	Osp . Martini	x	x	x°	x	x
ASL TO1	Consultori	x	x			
ASL TO2	Osp. Maria Vittoria	x	x			x
ASL TO2	Consultori	x	x			
ASO	Osp CN	x	x	x	x	x
ASL CN1	Osp Mondovì	x	x	x°		x
ASL CN1	Osp Savigliano	x	x	x°	x°	x
ASL CN1	Osp Saluzzo		x			
ASO	Osp AL	x	x	x	x	x
ASL TO3	Osp Susa	x				
ASL TO3	Osp Rivoli	x	x	x		x
ASL TO3	Poliamb. Orbassano	x	x			
ASL TO3	Poliamb. Giaveno	x	x			
ASL TO3	Osp Venaria	x				
ASL TO3	Osp Pinerolo	x	x			x
ASL TO4	Osp Courgnè	x	x			x
ASL TO4	Osp Ciriè	x	x			x
ASL TO4	Osp Chivasso	x	x			x

ASL/ ASO	Servizi di Ecografia	NT	Ecografia di screening II trimestre	Ecografia diagnostica	Ecocardiografia fetale	Doppler
ASL TO5	Osp Moncalieri	x	x	x°		x
ASL TO5	Consultorio Moncalieri	x	x			x
ASL TO5	Osp Chieri	x	x			
ASL TO5	Osp. Carmagnola	x	x			x
ASL TO5	Consultori Carmagnola	x	x			
ASLBI	Osp Biella	x	x	x°		x
ASL VC	Osp Vercelli	x	x			x
ASL VC	Osp Borgosesia	x	x			x
ASL AT	Osp Asti	x	x	x		x
ASL VCO	Osp . Verbania	x	x			x
ASO	Osp. Novara	x	x	x	x	x
ASL NO	Osp. Borgomanero	x	x			x

Legenda:

X si esegue la prestazione;

X° si esegue la prestazione con alcune limitazioni: in caso di malformazione cardiaca fetale la donna viene inviata al Centro di riferimento – AOU Città della Salute e della Scienza

