

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Scienze Ostetriche e Ginecologiche

Ciclo XXIII

Il cuore fetale a 11-13 settimane di gestazione

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Alberto Bacchi Modena

Tutor:

Chiar.mo Prof. Giovanni Piantelli

Dottorando: Dott. Nicola Persico

INDICE

CAPITOLO 1

1.1	INTRODUZIONE.....	1
1.2	CENNI DI EMBRIOLOGIA CARDIACA.....	1
1.3	CARDIOPATIE CONGENITE.....	2
1.3.1	Difetti del setto interventricolare.....	2
1.3.2	Difetti del setto atrio-ventricolare.....	3
1.3.3	Atresia della valvola tricuspide.....	3
1.3.4	Stenosi ed atresia polmonare a setto intatto.....	4
1.3.5	Anomalia di Ebstein.....	5
1.3.6	Coartazione aortica.....	5
1.3.7	Interruzione dell'arco aortico.....	6
1.3.8	Arco aortico destro.....	6
1.3.9	Tetralogia di Fallot.....	6
1.3.10	Ventricolo destro a doppia uscita.....	7
1.3.11	Tronco arterioso comune.....	7
1.3.12	Trasposizione completa delle grandi arterie.....	8
1.3.13	Trasposizione corretta delle grandi arterie.....	9
1.3.14	Cuore sinistro ipoplasico.....	9
1.3.15	Stenosi aortica.....	10
1.4	SCREENING PER CARDIOPATIE CONGENITE.....	10
1.4.1	Ecografia del secondo trimestre di gravidanza.....	10
1.4.2	Translucenza nucale fetale.....	13
1.4.3	Tecnica di misurazione della Translucenza Nucale.....	15
1.4.4	Translucenza nucale e cardiopatie congenite.....	17
1.4.5	Doppler-flussimetria della valvola tricuspide.....	18
1.4.6	Doppler-flussimetria del dotto venoso.....	19
1.5	CONCLUSIONI.....	20
1.6	BIBLIOGRAFIA.....	22

CAPITOLO 2

2.1	INTRODUZIONE.....	27
2.2	PAZIENTI E METODI.....	28
2.2.1	Analisi statistica.....	29
2.3	RISULTATI.....	32
2.4	DISCUSSIONE.....	35
2.5	BIBLIOGRAFIA.....	39

CAPITOLO 1

1.1 INTRODUZIONE

Le anomalie di sviluppo del cuore e dei grossi vasi rappresentano una delle più frequenti malformazioni congenite, con una prevalenza compresa tra 4 e 8 casi per 1000 nati vivi, e sono responsabili di circa il 20% delle morti endouterine e del 30% delle morti neonatali dovute ad anomalie congenite¹. Queste percentuali sono suscettibili di variazioni significative in relazione alla capacità di identificare una cardiopatia congenita durante l'epoca prenatale, poichè molte forme richiedono rianimazione del neonato con supporto emodinamico e/o ventilatorio alla nascita. E' stato evidenziato che la pianificazione della nascita o del trasferimento immediato di un neonato con una cardiopatia congenita presso una struttura in grado di offrire assistenza neonatale adeguata e competenze dal punto di vista cardiocirurgico sono fattori associati con un miglioramento in termini di morbidità e mortalità neonatali². Di conseguenza, la diagnosi prenatale di cardiopatie congenite riveste un ruolo particolarmente importante nell'ambito della cardiologia e della cardiocirurgia neonatale ed è in grado di avere un impatto significativo sulla storia naturale di queste patologie e sulle loro conseguenze a breve e medio termine.

1.2 CENNI DI EMBRIOLOGIA CARDIACA

Lo sviluppo embrionale del cuore avviene tra la terza e la decima settimana³ di gestazione, originando da un piccolo gruppo di cellule dalle quali si formerà il tubo cardiaco primitivo in seguito all'appaiamento dei due tubi endocardici. Successivamente, il tubo cardiaco si ripiega su se stesso a formare un'ansa da cui origineranno due atri e due ventricoli. Il solco posto nell'ansa darà origine al solco bulbo-ventricolare. In seguito si struttureranno i due ventricoli: il destro per modificazione del bulbus cordis ed il sinistro dal cosiddetto ventricolo primitivo. Il tronco arterioso a sua volta si suddivide in aorta ed arteria polmonare, connesse

rispettivamente col ventricolo sinistro e destro. L'atrio destro e sinistro si formano a partire dall'ostio seno-atriale. Nella fattispecie l'atrio destro si forma per confluenza delle 3 vene, vena cava superiore, vena cava inferiore e seno coronarico (che deriva dalla vena cardinale superiore destra), mentre l'atrio sinistro si forma per confluenza di una porzione dell'atrio primitivo con la vena polmonare comune. Dopo le 10 settimane di gestazione il cuore ha completato il suo sviluppo. Tuttavia, durante tutto il corso della gravidanza continuano processi di maturazione e crescita della massa cardiaca.

1.3 CARDIOPATIE CONGENITE

Da uno o più errori nella varie tappe di sviluppo embrionale delle strutture cardiache possono derivare differenti tipi di cardiopatie congenite con gradi variabili di severità. Di seguito vengono illustrate le anomalie cardiache congenite più comuni e suscettibili di diagnosi ecografica durante l'epoca prenatale⁴.

1.3.1 Difetti del setto interventricolare

Si definiscono come soluzioni di continuo del setto interventricolare causate da un ritardo o arresto della chiusura dei lembi settali embriogenetici. Si distinguono diversi tipi di difetti interventricolare (DIV) in base alla loro localizzazione: i difetti perimembranosi, muscolari, *doubly committed* e i difetti da malallineamento. I difetti perimembranosi sono quelli che interessano la porzione membranosa del setto e quella muscolare ad essa adiacente. Si definiscono *inlet* quelli che coinvolgono posteriormente il setto a livello delle valvole atrio-ventricolari. Si definiscono *outlet* quelli che si estendono al tratto di efflusso. I difetti muscolari sono quelli che interessano la porzione muscolare del setto nella porzione di afflusso, efflusso o trabecolare. I difetti *doubly committed* sono quelli localizzati a livello del setto infundibolare. La porzione superiore del difetto è costituita dagli anelli valvolari polmonare e aortico.

Vengono considerati una entità a parte i DIV da mal allineamento in cui il difetto in *outlet* si estende tra l'estremità trabecolare del setto (inferiormente) e quella infundibolare

(superiormente) . L'anulus valvolare aortico risulta deviato. Il mal allineamento è dovuto a deviazione anteriore o posteriore del setto infundibolare. In questi casi l'aorta viene a trovarsi a cavaliere del DIV. I DIV da malallineamento del setto infundibolare possono essere evolutivi sia durante la vita fetale che postnatale.

1.3.2 Difetti del setto atrio-ventricolare

I canali atrio-ventricolari (CAV) o difetti del setto atrio-ventricolare rappresentano un gruppo eterogeneo di cardiopatie che hanno in comune una alterazione della crux centrale del cuore che coinvolge in modo variabile il setto interatriale, il setto interventricolare e le valvole atrio-ventricolari. In base alla conformazione degli orifizi valvolari atrioventricolari si distinguono: il CAV completo, il CAV parziale o incompleto e il CAV intermedio. Nelle serie post natali il CAV rappresenta il 7% delle cardiopatie congenite; in quelle prenatali la sua incidenza è almeno doppia. La diagnosi risulta agevole nelle forme complete, più difficile nelle forme parziali e intermedie. Nel CAV completo la valutazione ecografica delle quattro camere cardiache mette in evidenza l'assenza della croce centrale del cuore dovuta all'assenza del septum primum e del DIV. Anche se la diagnosi è relativamente semplice la sensibilità dell'ecografia prenatale non supera il 50%. Il CAV completo bilanciato si correla, in più della metà dei casi, alla trisomia 21, più raramente alla trisomia 18 e 13. Il CAV parziale può associarsi a trisomia 21 e, se isolato, può essere asintomatico alla nascita.

1.3.3 Atresia della valvola tricuspide

E' una cardiopatia congenita caratterizzata dall'assenza di una comunicazione diretta tra atrio destro e ventricolo destro per assenza della valvola tricuspide o la sua imperforazione. L'afflusso di sangue al ventricolo destro avviene solo se esiste un difetto interventricolare. E' una cardiopatia rara che si riscontra nelle casistiche prenatali e postnatali in circa il 2-3% di tutte le cardiopatie congenite.

I criteri ecografici per la diagnosi sono un ventricolo destro piccolo, l'assenza di movimento della valvola tricuspide, il difetto del setto interventricolare e l'assenza al Color-Doppler di flusso tra atrio destro e tricuspide. Anomalie associate sono frequenti e nel 50% dei casi è presente una ostruzione all'efflusso del ventricolo destro (stenosi-atresia della polmonare) e nel 20% esiste una discordanza delle connessioni ventricolo arteriose (trasposizione). L'associazione con anomalia cromosomica non è frequente ma possibile. In particolare l'incidenza di anomalie cromosomiche è attorno al 5% (tris 18, 21, delezione 8). La sopravvivenza è attorno all'80% a un anno per le forme isolate.

1.3.4 Stenosi ed atresia polmonare a setto intatto

E' una cardiopatia caratterizzata da difficoltà all'efflusso del ventricolo destro con grado di severità variabile da una lieve ostruzione ad una completa atresia valvolare con una possibile evoluzione intrauterina peggiorativa. Esistono due forme principali: una con ventricolo destro ipoplasico e una caratterizzata da dilatazione delle sezioni destre del cuore con valvola tricuspide displasica e insufficiente. L'incidenza della prima forma rappresenta il 70% dei casi. Questa cardiopatia rappresenta circa il 9% delle cardiopatie congenite alla nascita.

La diagnosi ecografica viene effettuata sulla sezione delle quattro camere in cui si evidenziano modificazioni delle sezioni destre del cuore in senso restrittivo o dilatativo. I segni ecografici della forma restrittiva sono un ventricolo destro ridotto di dimensioni e una accentuazione delle pareti endocardiche (fibroelastosi) nei casi più gravi con ridotta contrattilità miocardica. La visualizzazione dell'arteria polmonare dimostra una sua riduzione di dimensioni e una valvola inspessita. L'anomalia cardiaca più frequentemente associata è la Sindrome di Ebstein. Le anomalie cromosomiche sono raramente associate mentre la la sindrome di Noonan può associarsi a stenosi polmonare isolata.

1.3.5 Anomalia di Ebstein

E' caratterizzata da un difetto di impianto della valvola tricuspide i cui i lembi settali e posteriori sono più in basso del normale nel ventricolo destro, con conseguente "atrializzazione" di parte del ventricolo destro. La valvola è sempre incontinente e la capacità contrattile è sempre ridotta.

E' una cardiopatia rara e rappresenta circa lo 0.2-0.5% di tutte le cardiopatie congenite. La diagnosi si esegue nella sezione delle quattro camere e l'aspetto è quello di una cardiomegalia destra. L'associazione con patologia cromosomica o sindromica è rara.

1.3.6 Coartazione aortica

Per coartazione istmica dell'aorta si intende un restringimento della parte distale dell'arco aortico che determina un ostacolo al flusso ematico. La gravità della lesione varia da un restringimento moderato a stenosi severa con grave ipoplasia tubulare di tutto l'arco. La coartazione, a seconda del rapporto con il dotto arterioso, può essere pre-duttale, iuxta-duttale o post-duttale. Le forme più frequenti nel neonato e nella vita fetale sono quelle pre-duttali e iuxta-duttali. Nel 30-40% dei casi la coartazione è una cardiopatia isolata ma nel restante 60-70% si associa ad altre anomalie cardiache tra cui i difetti interventricolari, ostruzioni all'efflusso aortico, patologia mitralica, trasposizione delle grandi arterie.

La diagnosi ecografica prenatale è molto problematica nelle forme isolate e moderate in quanto la regione dell'istmo è mascherata dal dotto di Botallo. Inoltre, essendo spesso una patologia evolutiva, tende a diventare evidente nel corso della gravidanza. Nelle forme severe la diagnosi è più semplice vista l'ipoplasia tubulare dell'arco intero. Il sospetto ecografico di coartazione si basa su alcuni segni indiretti come la prevalenza del ventricolo destro rispetto al sinistro e dell'arteria polmonare rispetto all'aorta ascendente già nel secondo trimestre. Il rischio di anomalia cromosomica fetale è elevato, in particolare di sindrome di Turner.

1.3.7 Interruzione dell'arco aortico

E' considerata una forma estrema di coartazione in cui l'arco è completamente assente o ridotto a cordone fibroso. Esistono tre varianti: l'interruzione situata tra succlavia sinistra e aorta discendente, l'interruzione tra carotide sinistra e succlavia sinistra e l'interruzione tra anonima e carotide sinistra. E' quasi sempre presente un difetto del setto interventricolare, di solito da malallineamento associato ad ostruzione del tratto di efflusso sinistro. Nel secondo tipo l'associazione con l'anomalia cromosomica con microdelezione del 22q11 è molto forte a differenza delle altre due forme. La sezione delle quattro camere e degli assi lunghi evidenziano una netta prevalenza delle sezioni destre del cuore su quelle sinistre e della arteria polmonare sull'aorta. A livello della confluenza del dotto arterioso nell'aorta discendente è caratteristica l'assenza della componente aortica.

1.3.8 Arco aortico destro

In epoca prenatale l'arco aortico viene definito sinistro o destro a seconda della sua posizione relativa rispetto alla trachea fetale. L'arco aortico destro si ritrova in circa lo 0.1% della popolazione a basso rischio. Se isolato, rappresenta per lo più una variante della norma. Tuttavia, un'attenta valutazione ecografica deve essere eseguita con lo scopo di escludere malformazioni associate. Nei casi con ipo/aplasia del timo fetale è indicato un esame invasivo di diagnosi prenatale per escludere la microdelezione del braccio lungo del cromosoma 22 (22q11).

1.3.9 Tetralogia di Fallot

La tetralogia di Fallot è una cardiopatia caratterizzata da un difetto interventricolare sottoaortico causato dal malallineamento tra setto infundibolare e il setto trabecolato, l'aorta a cavaliere del setto interventricolare, la stenosi dell'arteria polmonare di vario grado e la conseguente ipertrofia del ventricolo destro. Nel feto l'ipertrofia ventricolare è spesso assente e la stenosi polmonare può non essere evidente nei casi lievi. All'ecografia prenatale la sezione delle quattro camere è in genere normale ed è necessario visualizzare

l'emergenza delle grandi arterie per evidenziare il difetto interventricolare sottoaortico con malallineamento e aorta ascendente a cavaliere del setto e la riduzione di calibro dell'arteria polmonare.

L'associazione con anomalie cromosomiche (tra cui la microdelezione del braccio lungo del cromosoma 22) e con altre malformazioni extracardiache (onfalocele, atresia duodenale, esofagea, ernia diaframmatica) è alta nelle forme più severe.

1.3.10 Ventricolo destro a doppia uscita

Il ventricolo destro a doppia uscita (VDDU) è una cardiopatia caratterizzata dall'emergenza sia dell'aorta che dell'arteria polmonare dal ventricolo destro e dalla presenza di un difetto interventricolare. Le due grandi arterie possono essere correlate normalmente (aorta posteriore destra e polmonare anteriore sinistra) o parallele, con aorta anteriore e polmonare che emerge a ridosso del difetto interventricolare.

La scansione delle quattro camere è normale a meno che non vi siano anomalie della giunzione atrioventricolare, come avviene in quasi il 50% dei casi per l'associazione con sindromi cardiospleniche. La diagnosi viene effettuata visualizzando le grandi arterie e dimostrando l'assenza del loro incrocio e l'emergenza di entrambe dal ventricolo destro per più del 50%. Il dato prognostico più importante in questi casi è l'associazione con un'altra anomalia maggiore (canale atrio-ventricolare, isomerismo atriale, coartazione aortica, anomalie delle valvole atrioventricolari). E' elevato il rischio di anomalie extracardiache e cromosomiche (fino al 45% dei casi di trisomia 18, 13, 21). Il rischio di microdelezione 22q11 è di circa il 6%.

1.3.11 Tronco arterioso comune

Il tronco arterioso comune è definito dalla presenza di un unico grosso vaso arterioso che dà origine alla circolazione polmonare, sistemica e coronarica. Inoltre, non vi sono comunicazioni dirette tra vaso arterioso polmonare e camere ventricolari.

Il “truncus” è sempre posto a cavaliere di un difetto del setto interventricolare infundibolare e in genere origina da entrambi i ventricoli in modo bilanciato anche se può originare in prevalenza dal ventricolo destro.

La valvola truncale è molto spesso displasica e formata da 2, 3 o 4 lembi con conseguente stenosi, insufficienza o entrambe. A seconda dall'origine del vaso arterioso polmonare si distinguono 3 forme: tipo I con vaso polmonare che origina a sinistra e lateralmente del truncus, tipo II con i rami polmonari che originano separatamente ma vicini tra loro dalla faccia posteriore del truncus, tipo III con i rami polmonari che originano separati ai lati del truncus. Spesso si associa l'interruzione dell'arco aortico. La diagnosi viene eseguita nella scansione che permette la visualizzazione delle grandi arterie in cui si evidenzia un solo vaso tipo artico con l'emergenza dei vasi del collo a cavaliere di un difetto interventricolare in malallineamento. I rami polmonari sono difficilmente evidenziabili. Il rischio di anomalie cromosomiche (trisomie 18 e 13) è alto (10%). Nel 30% dei casi si riscontra una microdelezione del braccio lungo del cromosoma 22.

1.3.12 Trasposizione completa delle grandi arterie

La trasposizione completa delle grandi arterie (TGA) è definita come discordanza ventricolo-arteriosa con l'aorta che origina anteriormente dal ventricolo destro e l'arteria polmonare che nasce posteriormente dal ventricolo sinistro.

Può esser isolata, associata a difetti del setto interventricolare o ad ostruzione all'efflusso aortico con coartazione. Più raramente vi possono essere delle anomalie della valvola atrio-ventricolare destra conseguente ipoplasia ventricolare destra.

La scansione delle quattro camere è in genere normale. Alla valutazione dell'emergenza delle grandi arterie è possibile evidenziare decorso parallelo dell'aorta, originatasi dal ventricolo destro, e dell'arteria polmonare, proveniente dal ventricolo sinistro. Nella TGA a setto intatto è importante riconoscere un eventuale restrizione del forame ovale che indica una condizione di emergenza neonatale. L'associazione con aneuploidie è rara.

1.3.13 Trasposizione corretta delle grandi arterie

E' definita dalla doppia discordanza atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa. Il circolo risulta quindi emodinamicamente corretto. Oltre alla doppia discordanza è molto frequente la discordanza tra situs viscerο-atriale e posizione cardiaca, con destrocardia in situs solitus e levocardia in situs inversus. Molto frequenti sono le anomalie associate come i difetti interventricolari o le anomalie della valvola tricuspide, l'ostruzione all'efflusso polmonare o aortico e il blocco atrio-ventricolare congenito. La valutazione ecografica delle quattro camere è possibile evidenziare la discordanza atrio-ventricolare, ossia l'inversa relazione tra atrio e ventricolo (atrio destro in connessione con un ventricolo morfologicamente sinistro e viceversa). La visualizzazione delle grandi arterie mostrerà la discordanza ventricolo-arteriosa (arteria polmonare che emerge dal ventricolo sinistro). L'associazione con aneuploidie è molto rara.

1.3.14 Cuore sinistro ipoplasico

La sindrome del cuore sinistro ipoplasico include un gruppo eterogeneo di cardiopatie congenite caratterizzate da severa ipoplasia delle sezioni sinistre del cuore. E' possibile distinguere due principali forme di cuore sinistro ipoplasico: la prima è caratterizzata dall'atresia della valvola semilunare aortica e bicuspidе mitralica, la seconda è caratterizzata dall'atresia della valvola aortica e da una valvola mitralica ipoplasica ma non atresica. Nella prima forma, anche considerato "maggiore", la connessione atrioventricolare sinistra è assente: il ventricolo sinistro è rappresentato da una cavità virtuale. Nella seconda forma, detta "minore", la mitrale è ipoplasica ma pervia e il ventricolo sinistro è piccolo ma con cavità facilmente riconoscibile. L'incidenza alla nascita è circa 0.1-0.25/1000 nati vivi e rappresenta circa il 10% delle cardiopatie congenite.

La diagnosi viene posta nella sezione delle quattro camere in cui si evidenzia un ventricolo sinistro piccolo che per definizione non raggiunge mai l'apice cardiaco. La valvola mitrale

può essere ipoplasica e pervia o atresica. Nella scansione delle grandi arterie si evidenzia una riduzione significativa del calibro dell'aorta.

1.3.15 Stenosi aortica

L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro può essere divisa, in base alla sede dell'ostruzione, in stenosi valvolare, sottovalvolare e sopravalvolare. La forma più comune in epoca prenatale è la stenosi valvolare, in cui l'anello è spesso di calibro normale e la displasia riguarda i lembi. Nei casi in cui la stenosi aortica si associa ad altre anomalie del cuore sinistro, l'annulus è sempre ipoplasico.

La stenosi aortica rappresenta il 3-6% delle cardiopatie congenite. Nelle forme moderate o severe ben compensate la sezione delle quattro camere può mettere in evidenza un ventricolo sinistro ipertrofico e di forma globosa, con buona funzionalità contrattile. Nelle forme critiche di stenosi aortica il quadro ecografico cambia in base alla funzionalità della valvola mitralica: se la valvola è displasica è presente in genere una severa insufficienza atrio-ventricolare con conseguente dilatazione evidente dell'atrio sinistro; se invece la valvola è ipoplasica, l'ostio valvolare è quasi chiuso con conseguente rigurgito valvolare di lieve entità. In questi casi i muscoli papillari della mitrale e l'endocardio ventricolare sono spesso iperecogeni per fibroelastosi secondaria a danno ischemico. Poiché la stenosi aortica è una cardiopatia a carattere evolutivo è possibile che si renda evidente solo in fasi avanzate della gravidanza.

1.4 SCREENING PER CARDIOPATIE CONGENITE

1.4.1 Ecografia del secondo trimestre di gravidanza

La rilevazione dell'attività cardiaca fetale risale agli inizi degli anni '70⁵ in seguito all'introduzione della tecnologia M-mode, una modalità ecografica che permette di rilevare i movimenti delle pareti miocardiche e di documentare le varie fasi del ciclo cardiaco. Agli inizi degli anni '80, Lindsey Allan⁶ ha definito per la prima volta le

correlazioni tra immagini ecografiche in tempo reale del cuore fetale e gli aspetti anatomici delle strutture cardiache, dando inizio ad un'intensa attività di ricerca volta a migliorare le capacità diagnostiche nei confronti delle cardiopatie congenite. Nasce in questi anni l'ecocardiografia fetale, ovvero la tecnica ecografica che permette di valutare, in epoca prenatale, la morfologia e funzionalità cardiache del feto e di definire i criteri di distinzione tra cuore normale e patologico. Inizialmente, le figure professionali coinvolte includevano principalmente i cardiologi pediatri e la popolazione di studio era basata su gravidanze considerate ad alto rischio per cardiopatie fetali, come nel caso di anomalie cardiache nei famigliari di primo grado, diabete mellito materno ed esposizione a farmaci teratogeni. Tuttavia, questo metodo di *screening* permette di selezionare solo il 10% dei feti con cardiopatia congenita⁷, poichè la stragrande maggioranza dei casi affetti si ritrova in gravidanze senza fattori di rischio anamnestici. Verso la metà degli anni '80 un gruppo francese ha proposto l'inclusione della valutazione ecografica del cuore fetale in tutte le gravidanze sottoposte routinariamente ad esame ultrasonografico del secondo trimestre allo scopo di escludere malformazioni maggiori. Nasce dunque il concetto di *screening* per cardiopatie congenite su popolazioni a basso rischio anamnestico e basato, inizialmente, sulla sola sezione ecografica che permettesse la visualizzazione della quattro camere cardiache. Molte caratteristiche del cuore fetale possono essere valutate in questa immagine, come descritto nella Tabella 1. Nonostante le promettenti aspettative legate a questo metodo di *screening* nell'identificare feti con sospetta cardiopatia congenita, da indirizzare quindi ad un'ecocardiografia fetale dettagliata eseguita da un cardiologo pediatra o da un ostetrico con esperienza in cardiologia fetale, gli studi che si sono succeduti negli anni hanno mostrato risultati deludenti ed hanno messo in evidenza che l'esperienza degli operatori, ovvero la capacità tecnica di ottenere l'immagine ecografica e di interpretarla correttamente, rappresenta un fattore fondamentale nel determinare l'efficacia del metodo di *screening*. Bull et al.⁸ hanno analizzato l'efficacia della valutazione ecografica delle quattro camere cardiache nell'identificazione di cardiopatie

congenite in feti a basso rischio nel periodo compreso tra il 1993 e il 1995 nel Regno Unito. La sensibilità complessiva di questo approccio nella diagnosi prenatale di cardiopatie congenite maggiori è risultata di solo il 25%, con variazioni significative a seconda dell'area geografica, comprese tra lo 0% e il 70%. Le percentuali più alte di sensibilità erano concentrate in zone in cui esisteva un programma di *training* degli operatori, come nella regione sud-orientale dell'Inghilterra. Risultati simili sono stati evidenziati dallo studio europeo Eurocat⁹, con variazioni significative nella capacità di identificare cardiopatie congenite in epoca prenatale a seconda dei vari paesi europei e della presenza o meno di protocolli standardizzati per la valutazione dell'anatomia fetale nel secondo trimestre di gravidanza. Oltre all'importanza di un *training* adeguato degli operatori, un'altra possibile spiegazione per la bassa sensibilità dell'ecografia del secondo trimestre per la diagnosi di cardiopatie congenite risiede nel fatto che circa il 40% dei difetti cardiaci fetali non sono evidenti mediante la sola valutazione della sezione delle quattro camere cardiache. Per esempio, la trasposizione complessa dei grossi vasi e la stenosi dell'arteria polmonare, anche nelle sue forme severe, possono presentarsi con un aspetto normale delle quattro camere cardiache. Nella tetralogia di Fallot, così come nelle forme lievi-moderate di stenosi aortica, la sezione delle quattro camere è generalmente normale. Ne deriva che, per migliorare la sensibilità dell'ecografia del secondo trimestre nell'identificare cardiopatie congenite, è importante includere nelle sezioni ecografiche standard anche la visualizzazione dell'emergenza dei grossi vasi^{10,11}. Mediante angolazione e traslazione della sonda ecografica in direzione cefalica, a partire dalle quattro camere cardiache, è possibile visualizzare l'incrocio tra l'aorta e l'arteria polmonare alla loro origine dal ventricolo sinistro e destro, dimostrando la posizione centrale dell'aorta e quella anteriore dell'arteria polmonare. L'utilizzo del Color-Doppler fornisce informazioni aggiuntive sui flussi intracardiaci ed all'interno dei grossi vasi. Inoltre, il Color-Doppler permette l'identificazione di difetti minori che potrebbero non essere visualizzabili con le immagini standard, come ad esempio i difetti del setto inter-ventricolare.

Tabella 1. Caratteristiche del cuore fetale normale evidenziabili mediante scansione ecografica delle quattro camere.

-
- Apice del cuore verso il lato sinistro del torace
 - Massa cardiaca occupante circa 1/3 dell'area toracica
 - L'angolo tra il setto interventricolare e l'asse toracico antero-posteriore è di circa 45°
 - Due atri di dimensioni simili
 - Forame ovale al centro del setto atriale con *flapping* verso l'atrio sinistro
 - Due ventricoli di dimensioni e spessore simili
 - Setto interventricolare intatto
 - Banda moderatrice nel ventricolo destro
 - Due valvole atrio-ventricolari inserite normalmente sul setto atrio-ventricolare
 - Movimenti normali di apertura e chiusura delle valvole atrioventricolari
 - Contrattilità ventricolare normale
 - Ritmo cardiaco regolare
-

1.4.2 Translucenza nucale fetale

Nel 1866 Langdon Down descrisse come le caratteristiche comuni agli individui affetti da trisomia del cromosoma 21 fossero una scarsa elasticità della cute, che sembrava essere troppo abbondante rispetto alla superficie corporea, il naso piccolo ed il volto piatto¹². Negli anni '90 è stato possibile osservare la cute in eccesso nei feti affetti da sindrome di Down mediante un esame ecografico che viene effettuato nel terzo mese di vita intrauterina, sotto forma di aumento della translucenza nucale (Figura 1 e 2)¹³. La translucenza nucale (NT) fetale a 11–13 settimane è stata combinata con l'età materna per creare un metodo efficace di screening per la trisomia 21. Per una percentuale di falsi positivi del 5%, può infatti essere identificato il 75-80% delle gravidanze affette da trisomia 21. Associando alla NT i livelli di β -hCG (gonadotropina corionica umana) libera e PAPP-A (plasma proteina A associata alla gravidanza) nel siero materno a 11–13 settimane, la sensibilità dello screening per i difetti cromosomici raggiunge valori di circa il 90%.

Figura 1. Immagine di un feto di 11 settimane che mostra un accumulo sottocutaneo di fluido dietro il collo



Figura 2. Immagine ecografica di un feto di 12 settimane con trisomia 21. Si noti l'aumento di liquido sottocutaneo nella regione nucale.



Inoltre, l'aumento della NT in presenza di un cariotipo normale è associato con una maggiore incidenza di anomalie fetali di origine cardiaca, polmonare, renale, difetti di chiusura della parete addominale e sindromi genetiche.

Un metodo di screening che utilizzi la misurazione della NT ricopre un ruolo importante anche nel caso di gravidanze multiple. Nelle gravidanze bicoriali una discordanza nello spessore della NT tra i due feti rappresenta un *marker* per anomalie cromosomiche così come per altri difetti fetali. Nelle gravidanze monocoriali, sembra che una discordanza nei valori di NT possa essere un segno precoce di sindrome da trasfusione fetto-fetale (TTTS). Infatti, una discrepanza uguale o maggiore del 20% viene riscontrata in circa il 25% dei gemelli monocoriali e, in questo gruppo, il rischio di morte fetale precoce o sviluppo di TTTS severa è di circa il 30%. Se la discrepanza in NT è minore del 20% il rischio di complicanza risulta essere inferiore al 10%¹⁴.

1.4.3 Tecnica di misurazione della Translucenza Nucale

La capacità di ottenere una misurazione attendibile della translucenza nucale dipende da un adeguato training e dal rispetto di una tecnica standard per la sua misurazione, al fine di ottenere risultati riproducibili fra i differenti operatori. I criteri stabiliti dalla Fetal Medicine Foundation (FMF) per la misurazione della NT sono riportati nella Tabella 2.

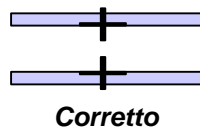
Lo spessore della translucenza nucale fetale aumenta con l'aumentare del CRL. Di conseguenza, è fondamentale prendere in considerazione questo parametro nello stabilire se la translucenza nucale è aumentata o meno. In più del 95% dei casi la misurazione della translucenza nucale può essere eseguita mediante ecografia transaddominale, riservando l'approccio transvaginale solo ad una minoranza dei casi.

In ogni caso, l'abilità nel misurare la NT e la capacità di ottenere risultati riproducibili migliora con la pratica. Si riescono, infatti, ad ottenere buoni risultati dopo aver effettuato circa 100 ecografie. La variabilità inter ed intra operatore nella misurazione dell' NT presenta, nel 95% dei casi, meno di 0.5 mm di differenza l'uno dall'altro. Nel 5–10 % dei casi il cordone ombelicale può trovarsi intorno al collo fetale causando una misurazione dell' NT erroneamente aumentata. In questi casi le misurazioni della

translucenza nucale al di sopra ed al di sotto del cordone ombelicale sono differenti e, al fine del calcolo del rischio, è più corretto utilizzare una media dei due valori ottenuti.

Tabella 2. Criteri della Fetal Medicine Foundation per la misurazione della translucenza nucale

- L'età gestazionale deve essere compresa tra le 11⁺¹ e le 13⁺⁶ settimane.
- La lunghezza vertice-sacro deve essere compresa tra 45 to 84 mm.
- E' necessario misurare la NT dopo aver ottenuto un buona sezione sagittale mediana del feto in posizione neutra. La testa fetale deve essere allineata alla colonna vertebrale e non deve essere in atteggiamento di iperflessione né di iperestensione.
- Deve essere posta attenzione nel distinguere la cute fetale dalla membrana amniotica, dal momento che, a quest' epoca gestazionale, entrambe le strutture appaiono come sottili membrane. Questo può essere ottenuto aspettando che il feto si allontani spontaneamente dalla membrana amniotica; in alternativa si può chiedere alla paziente di tossire, oppure si può premere sull' addome materno, ottenendo, in questo modo, l' allontanamento del feto dalla membrana amniotica.
- Per misurare l' NT fetale bisogna includere nell' immagine soltanto la testa fetale e la porzione superiore del torace (Figura 8a). L' ingrandimento deve essere il maggiore possibile e tale per cui, ad un aumento minimo della distanza fra i callipers, corrisponda una variazione della misurazione di soli 0.1 mm.
- Deve essere misurato lo spessore massimo della translucenza sottocutanea, tra la cute ed i tessuti molli che ricoprono la colonna cervicale. Durante l' ecografia, deve essere ottenuta più di una misurazione dell' NT e la maggiore tra queste deve essere annotata.
- I callipers devono essere posizionati sulle linee che definiscono la translucenza nucale; la croce del calliper deve essere posizionata in modo tale che sia difficilmente distinguibile nella immagine, in quanto si deve confondere all' interno della linea bianca dell' NT e non deve invece essere posizionata all' interno del fluido nucale, come mostrato nella figura sottostante.



L'abilità nel misurare correttamente la NT dipende fortemente dalle motivazioni dell'operatore. Studi comparativi tra i risultati provenienti da ospedali in cui la NT era stata utilizzata a scopo clinico (interventistici) ed ospedali in cui le misurazioni venivano registrate ma non avevano influenza sulla gestione della gravidanza (osservazionali) hanno mostrato che nei gruppi interventistici la NT era stata misurata correttamente nel 100% dei casi e che i suoi valori erano al di sopra di 2.5 mm nel 2.3% dei casi; le rispettive percentuali per i gruppi osservazionali erano 85% e 12%^{15,16}.

Un *training* adeguato, forti motivazioni e rispetto di criteri comuni per la misurazione della NT sono prerequisiti fondamentali per una buona pratica clinica. Monni *et al.* hanno dimostrato che, dopo aver modificato la tecnica di misurazione della NT secondo i criteri indicati dalla Fetal Medicine Foundation, la sensibilità dello screening per la trisomia 21 è aumentata dal 30% all'84%¹⁷.

Nello screening per anomalie cromosomiche ad ogni valore di NT corrisponde un fattore di probabilità o *likelihood ratio* che viene moltiplicato per il rischio di base allo scopo di calcolare un nuovo rischio che tenga conto del riscontro ecografico.

Il *likelihood ratio* (LR) viene definito come il rapporto tra la sensibilità e la percentuale di falsi positivi. Valori maggiori di 1 suggeriscono un'associazione tra il dato strumentale (es. aumento della NT) e l'oggetto dello screening (es. trisomia 21). Con riferimento alla NT, valori crescenti daranno origine a LR progressivamente più alti e, di conseguenza, ad un elevato rischio per anomalie cromosomiche. D'altro canto, minore è la misurazione dell'NT, più bassi saranno gli LR e con loro il rischio per aneuploidie.

La letteratura scientifica ha prodotto numerosi studi prospettici che hanno valutato l'implementazione della NT in protocolli di screening¹⁸⁻³¹. Sebbene *cut-off* diversi siano stati utilizzati per definire i casi positivi al test, dai dati combinati su un totale di 174.473 gravidanze incluse 728 affette da trisomia 21, emergono valori di sensibilità di circa il 77% con una percentuale di falsi positivi del 4.7%.

1.4.4 Translucenza nucale e cardiopatie congenite

Dopo pochi anni dall'introduzione della misurazione ecografica della translucenza nucale a 11-13 settimane di gestazione come metodo di screening per trisomia 21 divenne chiara anche l'associazione tra l'aumento della translucenza nucale e la presenza di malformazioni fetali, prime fra tutte le cardiopatie congenite³². L'entità dell'aumento del liquido nucale può essere definita in vari modi, considerando come valore *cut-off* una misurazione al di sopra del 95° o del 99° percentile della distribuzione nella popolazione normale oppure un valore fisso di 3.5 mm, che si colloca al di sopra del 99° percentile dei

valori di riferimento per qualsiasi valore di CRL. Nel 1999, Hyett *et al.* hanno osservato che, su una popolazione di studio di più di 29000 gravidanze, il 56% dei feti con cardiopatie congenite presentavano un aumento della translucenza nucale a 11-13 settimane di gestazione³³. Numerosi studi successivi³⁴ hanno confermato l'associazione tra cardiopatie congenite ed aumento della NT, seppur con variazioni significative nella prevalenza di NT aumentata nei feti con difetti cardiaci (15%-55%). Questa variabilità potrebbe in parte essere attribuita alle differenze nelle popolazioni di studio, al modo di definire l'aumento della NT ed all'utilizzo o meno di un *follow-up* adeguato. Una meta-analisi³⁵, nel 2005, ha messo in evidenza che la translucenza nucale risulta essere al di sopra del 95° percentile nel 35.5% ed al di sopra del 99° percentile nel 23% di 397 feti euploidi con cardiopatie congenite maggiori. Inoltre, non è stata evidenziata nessuna associazione specifica tra tipo di difetto cardiaco ed aumento della NT. Il rischio per cardiopatie congenite aumenta in maniera esponenziale con l'aumento della NT. Per valori compresi tra 2.5 mm e 3.5 mm il rischio di difetti cardiaci è di circa il 2%, ovvero circa il doppio rispetto alla popolazione generale. La prevalenza di cardiopatie aumenta al 4% quando la NT è compresa tra 3.5 mm e 4.5 mm, 6.5% se è tra 4.5 mm e 5.5 mm, 14% tra 5.5 mm e 6.5 mm e 26% per valori di NT al di sopra di 6.5 mm³⁶. Sulla base di questi dati è, attualmente, raccomandato dalle più importanti Società Nazionali ed Internazionali di Ecografia in Ostetricia e Ginecologia che nei feti con NT al di sopra del 95° percentile venga eseguita un'ecocardiografia dettagliata. L'epoca gestazionale alla quale l'esame può essere eseguito è strettamente legata alle capacità ed esperienza nella diagnosi precoce di cardiopatie congenite e sarà oggetto dei risultati presentati in questa tesi.

1.4.5 Doppler-flussimetria della valvola tricuspidale

L'utilizzo della tecnica del Doppler Pulsato permette la valutazione dei flussi di sangue attraverso le valvole atrio-ventricolari fetali. E' così possibile stabilire la presenza o meno di rigurgito o insufficienza valvolare. E' stato ampiamente dimostrato³⁷ che il rigurgito tricuspide è una caratteristica comune ai i feti con trisomia 21 a 11-13 settimane di gestazione e si ritrova in circa il 55% dei casi affetti rispetto all'1-2% dei feti euploidi.

Inoltre, i feti con rigurgito tricuspideale nel primo trimestre presentano una maggiore incidenza di cardiopatie congenite³⁸. Un recente studio³⁹ su una popolazione di screening di più di 45000 gravidanze ha messo in evidenza che il riscontro ecografico di rigurgito tricuspideale a 11-13 settimane si ritrova in circa il 30% dei feti con cardiopatie congenite ed in solo l'1% dei feti normali. La combinazione di NT e valutazione del flusso tricuspideale come metodo di screening per selezionare i casi da sottoporre ad ecocardiografia prenatale potrebbe permettere l'identificazione di circa il 50% dei feti con cardiopatie congenite maggiori, con una percentuale di falsi positivi del 5%.

La spiegazione esatta per la maggiore frequenza di rigurgito tricuspideale in feti aneuploidi e con difetti cardiaci non è nota. Il riscontro di rigurgito tricuspideale è una caratteristica comune a circa la metà dei casi normali tra le 8 e le 10 settimane di gestazione⁴⁰. È stato proposto⁴¹ che un ritardo nei processi di delaminazione della valvola tricuspide nei feti con anomalie cromosomiche o cardiache potrebbe rivestire un importante ruolo causale.

1.4.6 Doppler-flussimetria del dotto venoso

Il dotto venoso di Aranzio è un piccolo vaso, presente solo durante la vita fetale, che mette in comunicazione la vena ombelicale con la vena cava inferiore appena prima della sua confluenza nell'atrio destro. La sua azione è di sottrarre al circolo epatico circa il 30% del sangue ossigenato proveniente dalla vena ombelicale e di indirizzarlo in maniera preferenziale attraverso il forame ovale nell'atrio e poi nel ventricolo sinistro, con lo scopo di facilitare l'ossigenazione delle strutture cerebrali fetali⁴².

Mediante l'utilizzo combinato del Color-Doppler e del Doppler Pulsato è possibile, già a partire dalle 11-13 settimane di gestazione, visualizzare e valutare il flusso attraverso il dotto venoso. Nella stragrande maggioranza dei feti normali l'esame ecografico è in grado di evidenziare la presenza di flusso anterogrado nel dotto venoso durante la fase di contrazione atriale del ciclo cardiaco (onda-a positiva). Il flusso viene definito patologico quando l'esame Doppler-flussimetrico evidenzia un'inversione di direzione del sangue nel dotto venoso durante la contrazione atriale (onda-a invertita). Un'onda-a invertita nel dotto venoso è stata documentata in casi di disturbi della funzionalità cardiaca diastolica,

restrizione di flusso attraverso il forame ovale e di vasodilatazione in risposta ad ipossia fetale⁴³. Un'alterazione transitoria del flusso nel dotto venoso a 11-13 settimane è stata osservata in associazione con anomalie cromosomiche, cardiopatie congenite ed esito sfavorevole della gravidanza⁴⁴. Maiz *et al*⁴⁵ hanno studiato 191 feti con NT uguale o superiore a 3.5 mm e hanno riscontrato un flusso patologico nel dotto venoso nel 69% dei casi con cardiopatie congenite rispetto al 23% dei feti con cuore normale. La combinazione di NT e valutazione del flusso nel dotto venoso come metodo di screening per selezionare i casi da sottoporre ad ecocardiografia prenatale potrebbe permettere l'identificazione di circa il 45% dei feti con cardiopatie congenite maggiori, con una percentuale di falsi positivi del 5%.

1.5 CONCLUSIONI

Nonostante i sensibili miglioramenti osservati negli ultimi anni nella diagnosi prenatale delle malformazioni congenite in generale, l'esame ecografico morfologico di routine nel secondo trimestre di gravidanza è in grado di identificare solo circa la metà dei difetti di sviluppo del cuore fetale. L'introduzione su larga scala della misurazione ecografica della NT come screening per anomalie cromosomiche a 11-13 settimane ha stimolato la ricerca di nuovi metodi di screening e diagnosi di malformazioni fetali già a partire dal primo trimestre di gravidanza. La combinazione di NT, Doppler-flussimetria tricuspide e del dotto venoso è potenzialmente in grado di identificare più del 50% dei feti con cardiopatie congenite. Ne deriva la necessità di disporre di strumenti di verifica diagnostica mediante valutazione ecografica diretta dell'anatomia cardiaca a 11-13 settimane di gestazione. L'identificazione di cardiopatie congenite maggiori nel primo trimestre ha come vantaggio la possibilità di fornire ai genitori informazioni adeguate sulla gravità della condizione malformativa e di metterli nelle condizioni di poter scegliere sulla prosecuzione o meno della gravidanza nei casi associati ad elevata mortalità e morbidità postnatali. In questi casi, è possibile eseguire un'interruzione chirurgica della gravidanza mediante revisione strumentale della cavità uterina, che risulta associata con un minor tasso di complicanze materne e con un impatto psicologico meno traumatico per la paziente rispetto

all'induzione di travaglio abortivo nel secondo trimestre di gravidanza. In secondo luogo, l'acquisizione di esperienza ecografica nella valutazione del cuore fetale a 11-13 settimane nella popolazione a basso rischio potrebbe rappresentare una prima linea di screening che, in combinazione con l'esame del secondo trimestre, può portare ad un aumento significativo della percentuale di cardiopatie congenite identificate in epoca prenatale.

1.6 BIBLIOGRAFIA

1. Office for National Statistics. Mortality Statistics. Childhood, infancy and perinatal. Series DH3. 2007;40.
2. Daubeney P, Wand D, Delany DJ, Keeton BR, Anderson RH, Slavik Z, Flather M, Webber SA; UK and Ireland Collaborative Study of Pulmonary Atresia and Intact Ventricular Septum. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Predictors of early and medium-term outcome in a populationbased study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1071.
3. Fesslova V. Ecocardiografia fetale. Raffaello Cortina Editore, 2008.
4. SIEOG Manuale di ecocardiografia fetale . EDITEAM 2008.
5. Murata Y, Takemura H, Kurachi K. Observation of fetal cardiac motion by M-mode ultrasonic cardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:287-94.
6. Allan LD, Tynan M, Campbell S, Wilkinson JL, Anderson RH. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. *Br Heart J* 1980; 44:444–451.
7. Allan LD. Echocardiographic detection of congenital heart disease in the fetus: present and future. *Br Heart J* 1995; 74:103-6.
8. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. British Paediatric Cardiac Association. *Lancet* 1999; 356:1242–1247.
9. Garne E, Stoll C, Clementi M, Euroscan Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: Experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:386–91.

10. Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166(5):1473-81.
11. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(3):427-31.
12. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.
13. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304:867–889.
14. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzales G, Sortiriadis A, Nicolaides KH. Discordancy in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:527-32.
15. Bower S, Chitty L, Bewley S, Roberts L, Clark T, Fisk NM, Maxwell D, Rodeck CH. First trimester nuchal translucency screening of the general population: data from three centres [abstract]. Presented at the 27th British Congress of Obstetrics and Gynaecology. Dublin: Royal College of Obstetrics and Gynaecology, 1995
16. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;102:381–385
17. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet* 1997;29:350:1631
18. Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJM, Nicolaides KH. The implementation of first-trimester scanning at 10–13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 20–25

19. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:161–163
20. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654–1658
21. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at 10–13 weeks in 4,233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18: 29–34
22. Pajkrt E, van Lith JMM, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:163–169
23. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–346
24. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:58–62
25. Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1029-1034
26. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998;18:133–137
27. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12 495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18: 649-651
28. Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, Kamin G, Germer U, Bielicki M, Hackeloer BJ, Sarlay D, Kuhn P, Klapp J,

- Bahlmann F, Pruggmayer M, Schneider KTM, Seefried W, Fritzer E, von Kaisenberg CS. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18: 645-648
29. Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Reis SV, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 652-655
30. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Thalabard JC, Frydman R. Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18: 26-31
31. Wayda K, Kereszturi A, Orvos H, Horvath E, Pal A, Kovacs L, Szabo J. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1104-1109
32. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. 1996. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:245–250.
33. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81–85.
34. Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn.* 2009; 29(8):739-48.
35. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330-5.
-

36. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 154–157.
37. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:22-7.
38. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart*. 2003; 89(9):1071-3.
39. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(6):1384-91.
40. Makikallio K, Jouppila P, Rasanen J. Human fetal cardiac function during the first trimester of pregnancy. *Heart* 2005; 91: 334–338.
41. Allan LD. The mystery of nuchal translucency. *Cardiol Young* 2006; 16(1):11-7.
42. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(6):493-503.
43. Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001; 25(1):11-20.
44. Bilardo CM, Müller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 17(4):288-94.
45. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(3):256-60.

CAPITOLO 2

2.1 INTRODUZIONE

Grazie ai miglioramenti nella tecnologia d'immagine ecografica è attualmente possibile eseguire una valutazione morfologica del cuore fetale già a partire dal primo trimestre di gravidanza. Diversi studi¹⁻⁹ hanno esaminato l'utilità dell'ecocardiografia precoce nell'identificazione di cardiopatie congenite. Tuttavia, esiste un'ampia eterogeneità tra i vari studi sia dal punto di vista metodologico che dei risultati. I lavori in cui vengono esaminate popolazioni ad alto di rischio per cardiopatie congenite, su base anamnestica o dopo riscontro di un aumento della translucenza nucale (NT), sono per lo più stati condotti su un numero limitato di casi da cardiologi pediatri o da ostetrici con particolare esperienza nel campo della cardiologia fetale. In questi studi viene riportata un'alta sensibilità nell'identificare precocemente difetti cardiaci fetali, compresa tra il 68% e il 94%. In contrasto, i pochi studi che hanno esaminato ampie popolazioni a basso rischio hanno riportato risultati più deludenti, con percentuali di sensibilità comprese tra il 3% e il 50%. E' importante notare che in nessuno dei lavori di screening sia stata utilizzata la tecnica del Color-Doppler, che rappresenta uno strumento di ausilio diagnostico nella valutazione del cuore fetale, in particolar modo nel primo trimestre di gravidanza. Un altro fattore importante nel valutare la fattibilità dell'esame ecocardiografico precoce è rappresentato dalla percentuale di casi in cui è possibile ottenere immagini diagnostiche, che varia in maniera sensibile in base al tipo di popolazione presa in esame (screening o casi selezionati ad alto rischio), all'esperienza degli operatori e alla risoluzione della tecnologia d'immagine ecografica utilizzata.

In questa sezione verranno presentati e discussi la metodologia e i risultati di uno studio prospettico che ha lo scopo di valutare l'accuratezza dell'ecocardiografia fetale a 11-13 settimane eseguita da operatori non specializzati in cardiologia fetale su una popolazione

ad alto rischio per anomalie cromosomiche mediante l'utilizzo di un trasduttore ecografico lineare ad alta risoluzione.

2.2 PAZIENTI E METODI

In questo studio prospettico è stata eseguita un'ecocardiografia fetale in tutte le pazienti afferenti all'Harris Birthright Research Centre, King's College Hospital (Londra), per esecuzione di prelievo dei villi coriali a 11-13 settimane di gestazione. Le gestanti hanno scelto di sottoporsi a villocentesi in seguito ad un aumento del rischio per anomalie cromosomiche calcolato dalla combinazione di età materna, misurazione ecografica della NT fetale, valutazione dell'osso nasale, del flusso di sangue attraverso la valvola tricuspide fetale e nel dotto venoso di Aranzio e prelievo di sangue materno per il dosaggio della β -hCG libera e della Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) a 11-13 settimane di gestazione¹⁰. In una minoranza di casi, il prelievo dei villi coriali è stato eseguito su richiesta materna e per valutazione genetica. Il peso materno e l'altezza sono stati misurati il giorno stesso dell'ecocardiografia fetale ed in ogni caso è stato calcolato l'Indice di Massa Corporea (BMI), espresso in kg/m². L'esame ecografico è stato eseguito da operatori con esperienza nella valutazione della morfologia fetale nel secondo trimestre di gravidanza e nello screening ecografico per anomalie cromosomiche del primo trimestre.

In tutti i casi è stata eseguita un'ecografia trans-addominale mediante l'utilizzo di un trasduttore lineare con una frequenza di 9 MHz (9L, Acuson Sequoia 512, Imagegate, Siemens, Erlangen, Germany). L'esame è stato eseguito con l'obiettivo di valutare le seguenti caratteristiche dell'anatomia cardiaca:

- (a) situs addominale e posizione del cuore nel torace,
- (b) sezione delle quattro camere per la valutazione della crux cardiac (Figura 1) e del riempimento ventricolare mediante l'utilizzo del Color- Doppler (Figura 2),
- (c) incrocio tra l'aorta e l'arteria polmonare (segno della X) al Color-Doppler (Figura 3),

(d) flusso anterogrado e dimensioni dell'arco aortico e del dotto arterioso alla loro confluenza (V sign) utilizzando il Color-Doppler (Figura 4).

Per ogni caso sono state registrate, sulla memoria dell'apparecchio ecografico, delle video clip che illustrassero l'anatomia cardiaca. Successivamente, i video sono stati esportati su DVD e ogni caso è stato valutato *off-line* da un cardiologo fetale, che non era a conoscenza dei riscontri evidenziati dall'operatore ecografico, nè del valore della NT, del cariotipo fetale o di eventuali malformazioni extra-cardiache presenti.

La verifica dei riscontri ecocardiografici del primo trimestre è stata effettuata mediante esecuzione di ecocardiografia fetale a 18-22 settimane di gestazione e/o valutazione clinica neonatale.

2.2.1 Analisi statistica

Il Test di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare i valori di BMI e CRL (Crown-Rump Length) tra il gruppo di pazienti in cui è stato possibile ottenere immagini ecografiche diagnostiche ed i casi in cui la qualità della visione era tale da non permettere di esprimere un giudizio diagnostico sul cuore fetale. I dati sono stati analizzati con il *software* statistico SPSS 12.0 (Chicago, Illinois, USA) ed Excel per Windows 2003 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Figura 1. Immagine ecografica delle quattro camere cardiache normali a 12 settimane, in cui si evidenzia una giusta proporzione tra le camere di destra e sinistra ed una normale inserzione delle valvole atrio-ventricolari a formare la crux del cuore (VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro; AS, atrio sinistro; AD, atrio destro).

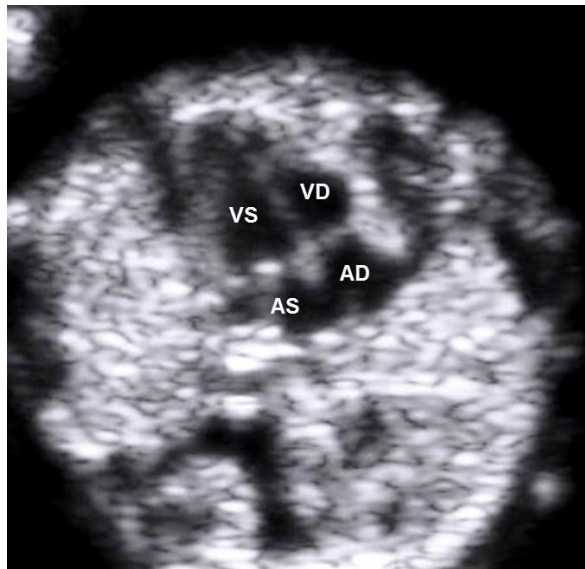


Figura 2. Immagine ecografica delle quattro camere cardiache normali a 12 settimane con l'utilizzo del Color-Doppler, che permette di evidenziare flusso anterogrado in entrambi i ventricoli (VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro; AS, atrio sinistro; AD, atrio destro).

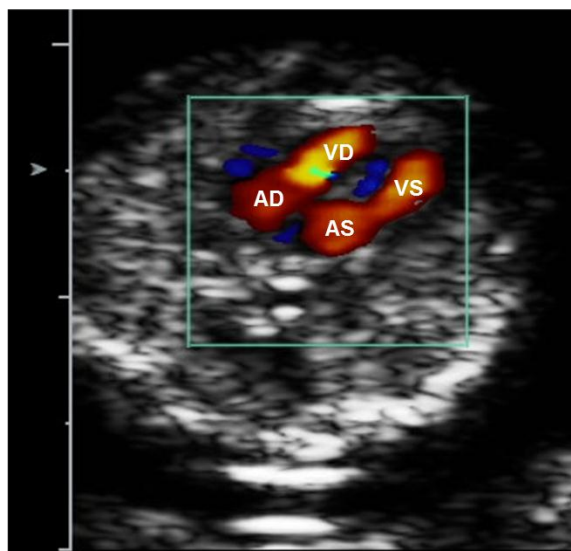


Figura 3. Immagine ecografica di un cuore normale a 12 settimane che evidenzia l'incrocio tra l'aorta e l'arteria polmonare (segno della X) con l'utilizzo del Color-Doppler (VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro).

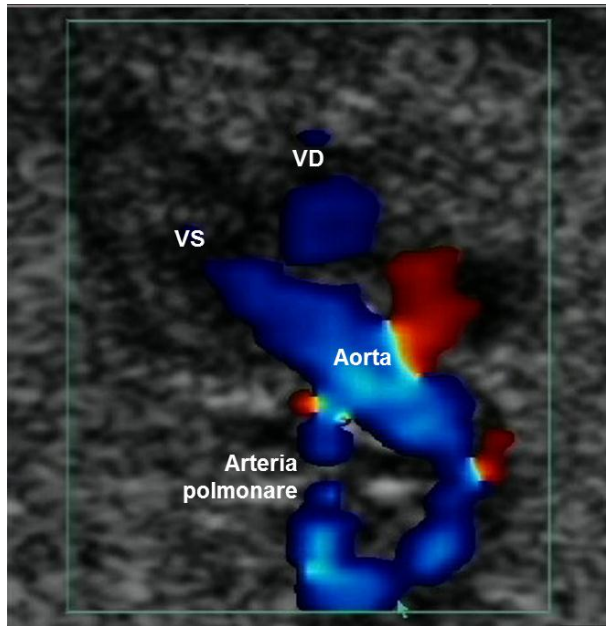
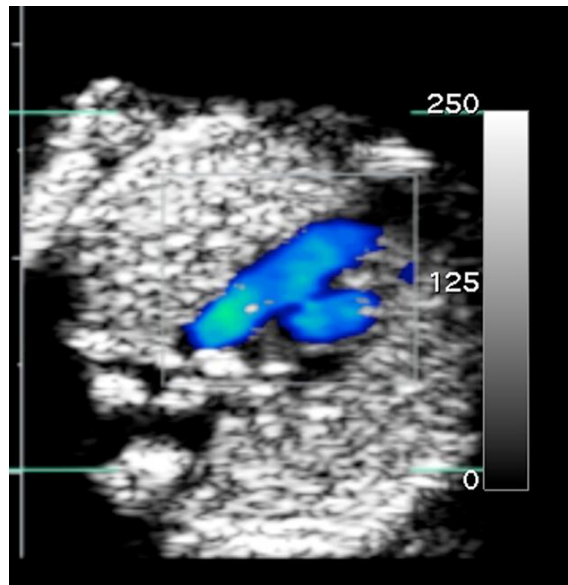


Figura 4. Immagine ecografica di un cuore normale a 12 settimane che evidenzia flusso anterogrado e dimensioni adeguate dell'arco aortico e del dotto arterioso alla loro confluenza (segno della V).



2.3 RISULTATI

E' stato esaminato un totale di 886 pazienti a 11-13 settimane di gestazione. L'età materna mediana era di 35.6 (intervallo 16-46) anni, il BMI di 24.2 (intervallo 15-55) Kg/m² ed il CRL di 68.7 (intervallo 45-84) mm.

L'ecografista ostetrico ha espresso un giudizio di normalità del cuore fetale in 772 (87.2%) di 886 casi e ha posto il sospetto di cardiopatia congenita in 95 (10.7%). In 19 (2.1%) casi la qualità delle immagini ecografiche era tale da non permettere di esprimere un giudizio diagnostico. C'è stato pieno accordo con i cardiologi pediatri nel definire il cuore normale o patologico con l'eccezione di 5 casi in cui la revisione delle video clip da parte del cardiologo ha messo in evidenza una differenza nelle dimensioni dei ventricoli e/o delle grosse arterie precedentemente non osservate dall'ecografista. Di conseguenza, l'esame ecografico del primo trimestre ha identificato 100 feti con anomalie cardiache. In 84 (84%) di questi casi la descrizione del tipo di anomalia da parte dell'ecografista è stata confermata dal cardiologo fetale. In 7 (7%) casi la valutazione cardiologica ha aggiunto ulteriori riscontri ecografici patologici rispetto a quelli osservati dall'ecografista mentre in 4 (4%) casi la diagnosi cardiologica è risultata differente rispetto a quella formulata dall'ostetrico.

In 54 di 100 feti con anomalie cardiache, la cardiopatia è stata classificata come maggiore e nei rimanenti 46 casi il difetto era minore. Le cardiopatie congenite sono definite maggiori quando sono fatali o richiedono intervento chirurgico o cateterismo cardiaco entro il primo anno di vita. I tipi di cardiopatie congenite identificate ecograficamente a 11-13 settimane e la loro distribuzione in relazione al cariotipo fetale sono illustrati nella Tabella 1. L'anomalia maggiore più frequente è risultata essere il difetto del setto atrio-ventricolare mentre tra i difetti minori predominano le discrepanze nelle dimensioni dei ventricoli e/o delle grosse arterie.

Una verifica dei riscontri ecografici precoci mediante ecocardiografia a 18-22 settimane e/o valutazione clinica neonatale è stata possibile in 622 (91%) delle 686 gravidanze che sono proseguite oltre il primo trimestre. In questo gruppo sono contenuti 19 casi con

cardiopatie congenite. In 169 casi la coppia ha scelto di interrompere la gravidanza ai sensi di legge in seguito al riscontro di anomalie cromosomiche, genetiche o di malformazioni gravi ed in 12 casi si è verificato un aborto spontaneo. L'esame ecografico del secondo trimestre ha identificato 4 casi con cardiopatie congenite maggiori non rilevate a 11-13 settimane di gestazione. La revisione delle video clip ha evidenziato che in 2 casi (difetto parziale del setto atrio-ventricolare e stenosi polmonare) l'aspetto del cuore nel primo trimestre era compatibile con criteri di normalità mentre nei restanti 2 casi (tetralogia di Fallot ed isomerismo atriale sinistro) il difetto era rilevabile fin dal primo trimestre ma non è stato notato. Di conseguenza, nella nostra casistica sono state osservate 58 cardiopatie congenite maggiori e 54 (93.1%) di queste sono state identificate a 11-13 settimane di gestazione.

Non è stata osservata una differenza significativa tra i casi sottoposti con successo a valutazione ecocardiografica e quelli in cui le immagini ecografiche non erano diagnostiche, sia in termini di BMI materno (25.2 vs. 28.7 kg/m², p=0.059) che di CRL (68.5 vs. 66.2 mm, p=0.288).

E' stato riscontrato un rigurgito tricuspide in 78 (11.2%) di 696 feti euploidi, 56 (63.6%) di 88 feti con trisomia 21, 12 (40%) di 30 con trisomia 18, 4 (36.3%) di 11 con trisomia 13 e 1 (5.2%) di 19 casi con sindrome di Turner. La prevalenza di rigurgito tricuspide nei casi con e senza cardiopatia congenita è risultata di 16 (61.5%) di 26 e 62 (9.2%) di 670 in feti euploidi, 23 (82.1%) di 29 e 33 (55.9%) di 59 in feti con trisomia 21, 8 (53.3%) di 15 e 5 (33.3%) di 15 in casi con trisomia 18, 4 (40%) di 10 e 0 (0%) di 1 in feti con trisomia 13, 1 (8.3%) di 12 e 0 (0%) di 7 in casi con sindrome di Turner.

L'incidenza di cardiopatie congenite è aumentata significativamente all'aumentare dei valori di NT, dal 3.5% (17 di 479) se la NT era inferiore a 2.5 mm, al 7.1% (15 di 211) per valori compresi tra 2.5 e 3.4 mm, 20.6% (14 di 68) tra 3.5 e 4.4 mm, 28.6% (10 di 35) tra 4.5 e 5.4 mm e 51.1% (44 di 86) se la NT era uguale o superiore a 5.5 mm (p<0.004).

Tabella 1. Riscontri ecocardiografici a 11-13 settimane e relazione con il cariotipo fetale.

Anatomia cardiaca	n	Cariotipo patologico					
		Tot (%)	T21	T18	T13	Turner	Altri
Cuore normale	767*	95 (12)	60	15	1	7	12
Cardiopatía minore	46						
Cardiomegalia	5	5 (100)	-	-	2	-	3
DIV	2	2 (100)	-	2	-	-	-
Disproporzione	39	33 (85)	9	6	6	8	4
VS<VD	12	10 (83)	2	2	2	2	2
Ao<Po	4	4 (100)	1	1	-	2	-
VS<VD, Ao<Po	15	12 (80)	2	1	3	4	2
VS<VD, Po<Ao	1	0 (0)	-	-	-	-	-
VD<VS	2	2 (100)	1	1	-	-	-
AD>AS	5	5 (100)	3	1	1	-	-
Cardiopatía maggiore	54						
CAV	23	20 (87)	16	2	-	1	1
TGA	3	0 (0)	-	-	-	-	-
Tetralogia di Fallot	9	4 (44)	2	1	-	-	1
Cuore sinistro ipoplasico	2	2 (100)	-	-	-	2	-
Atresia polmonare	2	1 (50)	1	-	-	-	-
Difetto complesso	11	9 (82)	-	4	2	1	2
Altre	4	0 (0)	-	-	-	-	-

DIV, difetto interventricolare; VS, ventricolo sinistro; VD, ventricolo destro; AS, atrio sinistro; AD, atrio destro; Ao, aorta; Po, arteria polmonare; CAV, canale atrio-ventricolare; TGA, trasposizione delle grandi arterie; T21, Trisomia 21 ; T18, Trisomia 18 ; T13, Trisomia 13

* Include 4 casi di cardiopatie congenite maggiori identificate nel secondo trimestre

2.4 DISCUSSIONE

I risultati di questo lavoro confermano l'elevata associazione tra incremento della NT e i difetti cardiaci fetali e quindi la necessità, in questi casi, di eseguire un esame ecocardiografico fetale. I dati dimostrano che, nella popolazione ad alto rischio, in più del 95% dei casi l'ecografia fetale transaddominale può essere eseguita con successo già a 11-13 settimane di gravidanza da ecografisti ostetrici e che più del 90% delle anomalie cardiache maggiori può essere diagnosticato in quest'epoca di gravidanza.

Sono tre i fattori che possono aver contribuito all'elevata percentuale di casi in cui è stato possibile ottenere immagini diagnostiche. Innanzitutto, abbiamo esaminato una popolazione ad alto rischio in un centro di diagnosi prenatale con estesa esperienza nell'ambito dell'ecocardiografia fetale precoce. Uno studio precedente sulla valutazione ecografica del cuore fetale a 13-15 settimane di gestazione ha riportato percentuali di successo nella visualizzazione del cuore fetale più alte nel gruppo ad alto rischio rispetto alla popolazione di screening (77% vs 48%)¹¹. In secondo luogo, nel nostro studio abbiamo scelto di utilizzare unicamente l'approccio trans-addominale. L'ecografia transvaginale utilizza sonde ecografiche ad alta frequenza che, grazie alla vicinanza tra la fonte degli ultrasuoni e la pelvi materna, permettono di ottenere immagini ad alta risoluzione degli organi fetali. Tuttavia, l'utilità di questo approccio è limitata da posizioni fetali sfavorevoli e da una minore flessibilità nell'ottenere i diversi piani di scansione. Uno studio recente di Ebrashy *et al.*¹², condotto su un ampio numero di pazienti, ha mostrato che l'ecografia transvaginale migliora la quota di corretta visualizzazione della maggior parte degli organi fetali a 11-13 settimane ma che non c'è differenza, rispetto all'approccio trans-addominale, nella capacità di visualizzare le strutture cardiache (61.4% vs 62.7%, $p=0.414$).

Il terzo fattore che ha contribuito all'elevata percentuale di casi con immagini ecocardiografiche diagnostiche nella nostra popolazione di studio è stato l'utilizzo di un trasduttore ecografico lineare ad alta frequenza, generalmente impiegato in ambito

radiologico per lo studio dei tessuti molli superficiali e che garantisce un'alta risoluzione dell'immagine fino ad una profondità di circa 8 cm. Queste caratteristiche possono essere sfruttate in maniera ottimale nel primo trimestre di gravidanza per ottenere immagini dettagliate di strutture molto piccole, che raramente si trovano ad una distanza dalla sonda maggiore di 8 cm a quest'epoca gestazionale. Inoltre, la tecnologia Color-Doppler lineare è in grado di fornire informazioni importanti, come quelle relative ai flussi atrio-ventricolari, all'esclusione di ampi difetti del setto interventricolare e alla valutazione delle grandi arterie. La sonda curvilinea è comunemente utilizzata nel campo dell'ecografia ostetrica del secondo e terzo trimestre, poichè garantisce un ampio angolo di visualizzazione ed una penetrazione in profondità, permettendo la visualizzazione degli organi fetali che, a quest'epoca di gravidanza, spesso si trovano ad una distanza dalla sonda ecografica maggiore di 8 cm. Tuttavia, il fascio divergente con cui vengono emessi gli ultrasuoni ha come risultato una perdita di risoluzione all'aumentare della profondità. In uno studio recente Lombardi *et al.*¹³ hanno esaminato, utilizzando una sonda lineare ad alta frequenza, 608 pazienti a 11-13 settimane di gestazione, che includono tre feti con difetti cardiaci e hanno riportato una percentuale di successo nella visualizzazione delle strutture cardiache del 99% e la diagnosi di tutte le cardiopatie.

I nostri dati mostrano che un ecografista ostetrico che abbia ricevuto un *training* adeguato può distinguere correttamente un cuore normale da uno patologico a 11-13 settimane e può formulare la diagnosi corretta di cardiopatia congenita. Inoltre, i nostri risultati suggeriscono che tutti i casi sospetti per la presenza di un difetto cardiaco, dovrebbero essere indirizzati verso un servizio dedicato di ecocardiografia fetale precoce per una valutazione più specifica dell'anomalia cardiaca, per confermare la diagnosi e offrire un *counseling* adeguato ai genitori. In tutte le gravidanze è raccomandata una valutazione dell'anatomia cardiaca, con lo scopo di identificare le poche cardiopatie non evidenziate nel primo trimestre.

In circa il 70% dei feti con un difetto cardiaco sono state riscontrate anomalie cromosomiche e questo spiega la distribuzione dei tipi di cardiopatie congenite osservate. Le anomalie maggiori più frequenti sono risultate i difetti del setto atrio-ventricolare, che nell'87% dei casi erano associati con aneuploidie, in particolare la trisomia 21. Le anomalie minori più frequentemente osservate sono state le differenze in calibro tra i ventricoli e/o tra le grandi arterie, associate nell'85% dei casi ad anomalie cromosomiche. In 5 di 6 gravidanze con una diagnosi di riduzione in dimensioni delle sezioni sinistre del cuore a 11-13 settimane proseguite nel secondo trimestre, l'esame ecografico ha posto sospetto o diagnosi di coartazione aortica. In uno di questi casi la diagnosi è stata confermata da un'ecocardiografia postnatale mentre negli altri casi di sospetta coartazione aortica prenatale il cuore è risultato normale dopo la nascita. In tre casi si è verificato un aborto spontaneo o una morte fetale endouterina nel secondo trimestre di gravidanza. Una differenza nelle dimensioni tra i ventricoli e/o le grandi arterie prima delle 28 settimane è un riscontro ecografico aspecifico che può associarsi ad anomalie cromosomiche, difetti cardiaci maggiori ed esito sfavorevole della gravidanza, ma potrebbe anche rappresentare un riscontro transitorio in un cuore per il resto normale.

Un limite di questo lavoro è la mancanza della conferma anatomo-patologica nei casi in cui i genitori hanno scelto di interrompere la gravidanza per anomalia cromosomica o cardiopatia maggiore. Tuttavia, in tutti i casi la diagnosi finale è stata formulata da un cardiologo periatra con ampia esperienza nel campo dell'ecocardiografia fetale. Inoltre, nella maggior parte dei casi i riscontri ecografici precoci sono stati confermati da un esame ecocardiografico nel secondo trimestre e/o da un esame clinico neonatologico.

I nostri risultati confermano che un rigurgito tricuspide a 11-13 settimane si riscontra più frequentemente in feti con anomalie cromosomiche, in particolare la trisomia 21, rispetto ai feti euploidi. Inoltre, la prevalenza di rigurgito tricuspide nel nostro studio è risultata maggiore nei feti con difetti cardiaci rispetto a quelli con cuore normale, indipendentemente dal cariotipo fetale.

La valutazione sistematica del flusso attraverso la valvola tricuspide migliora in modo sostanziale l'efficacia dello screening combinato per anomalie cromosomiche nel primo trimestre¹⁴. Nella stessa sezione ecografica in cui si valuta il flusso tricuspide è possibile esaminare l'anatomia delle quattro camere cardiache fetali. Inoltre, l'utilizzo del color-Doppler e un lento movimento della sonda verso la testa fetale possono facilmente mettere in evidenza l'incrocio dei grossi vasi e il flusso ematico attraverso l'arco aortico e il dotto arterioso.

Questo studio non può essere utilizzato per definire la sensibilità dell'ecocardiografia del primo trimestre di gravidanza nello screening per cardiopatie congenite su popolazioni non selezionate, ma dimostra la fattibilità e l'alta accuratezza dell'esame ecocardiografico precoce, eseguito da ecografisti ostetrici, in pazienti che afferiscono in centri specializzati. Grazie alla diffusione su larga scala della misurazione ecografica della translucenza nucale nello screening per anomalie cromosomiche, l'ecografia delle 11-13 settimane si sta sempre più proponendo come occasione importante per una prima valutazione dell'anatomia fetale. Una strategia di screening sequenziale, che includa una valutazione del cuore fetale sia nel primo che nel secondo trimestre, potrebbe portare ad un aumento significativo del numero di cardiopatie congenite identificate in epoca prenatale ed avere un impatto importante sulla mortalità e morbidità perinatali.

2.5 BIBLIOGRAFIA

1. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Kublickas M, Almström H, Grunewald C, Valentin L. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG*. 2006; 113(6):675-82.
2. Haak MC, Twisk JW, Van Vugt JM. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 20(1):9-13.
3. Vimpelli T, Huhtala H, Acharya G. Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: a feasibility study in an unselected population. *Prenat Diagn*. 2006; 26(5):475-82.
4. Weiner Z, Weizman B, Beloosesky R, Goldstein I, Bombard A. Fetal cardiac scanning performed immediately following an abnormal nuchal translucency examination. *Prenat Diagn*. 2008; 28(10):934-8.
5. Gembruch U, Knöpfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993; 3(5):310-7.
6. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:22-9.
7. Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart* 2004;90:921-6.
8. McAuliffe FM, Trines J, Nield LE, Chitayat D, Jaeggi E, Hornberger LK. Early fetal echocardiography--a reliable prenatal diagnosis tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(3 Pt 2):1253-9.

9. Zosmer N, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaides KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106(8):829-33.
10. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(5):542-7.
11. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti GC, Meir Y, Natale R, Bussani R, Mandruzzato GP. Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: the role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:614-9.
12. Ebrashy A, El Kateb A, Momtaz M, El Sheikhah A, Aboulghar MM, Ibrahim M, Saad M. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:292-6.
13. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:249-5.
14. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:22-7.

