

GUIA CLÍNICA

DIAGNÒSTIC PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES I MONOGÈNIQUES

Unitat Clínica de Diagnòstic Prenatal, Àrea de Medicina Fetal, Servei de Medicina Materno-Fetal.
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

1. INTRODUCCIÓ

El Diagnòstic Prenatal té com a objectiu la detecció "in utero" dels defectes congènits. S'entén com a defecte congènit tota anomalia en el desenvolupament morfològic, estructural, funcional o molecular present en el moment del naixement, encara que pugui manifestar-se posteriorment, ja sigui de caràcter intern o extern, familiar o esporàdic, hereditari o no, únic o múltiple. Aquesta guia es referirà a les anomalies d'origen cromosòmic i monogènic.

El Diagnòstic Prenatal inclou el procés d'assessorament genètic en gestacions d'alt risc, el cribratge d'anomalies cromosòmiques en gestacions de baix risc i els procediments invasius per poder realitzar els estudis cito/genètics (*vegi's guia específica de Procediments Invasius*).

2. ASSESSORAMENT

L'objectiu de l'Assessorament Genètic o Consell Reproductiu consisteix en determinar "a priori" el risc d'un resultat reproductiu desfavorable, i oferir assessorament i mitjans assequibles per a la seva prevenció. El procés del Consell Reproductiu pre o postconcepcional inclou els següents apartats:

- 2.1. Diagnòstic: Identificació de la causa específica i/o del risc reproductiu materno-fetal mitjançant la recollida i interpretació adequada de la història familiar, personal i reproductiva.
- 2.2. Comunicació: Informació precisa sobre els riscos d'anomalia fetal, així com dels mecanismes d'interferència, amb transmissió d'aquesta informació a la parella de manera entenedora, procurant disminuir l'angoixa associada a la reproducció.
- 2.3. Opcions: Valoració amb la parella dels beneficis i limitacions de les diverses alternatives, de manera no dirigida.
- 2.4. Conducta: Establiment d'un pla de prevenció primària o secundària.

3. CRIBRATGE

3.1 COMBINAT BIOQUÍMIC-ECOGRÀFIC DEL PRIMER TRIMESTRE

Es el mètode de cribratge de primera elecció, ja que presenta una taxa de detecció de trisomia 21 (T21) del 90% per a una taxa de falsos positius del 4-5%. Consisteix en l'estimació de les probabilitats que el fetus estigui afecte de les síndrome de Down o Edwards (T21 i T18) a partir del risc inherent a l'edat materna modificat per la desviació trobada en els marcadors ecogràfics i bioquímics de primer trimestre. Es realitza de rutina a totes les gestants, sigui quina sigui la seva edat, en què no es tingui constància d'un risc augmentat d'anomalia cromosòmica i que consultin fins a les 13.6 setmanes. El procés consisteix en una extracció de sang materna i una ecografia.

3.1.1. L'extracció de sang es realitzarà preferentment a les 8-10 setmanes per amenorrea, encara que és factible en el període gestacional comprès entre les 7.0 i 13.6 setmanes. No cal que la gestant estigui en dejú. En el Laboratori de Bioquímica es determinen els nivells de la fracció β lliure de la

gonadotrofina coriònica (f β -hCG) i els de la proteïna placentària A associada a l'embaràs (PAPP-A). Els valors obtinguts s'expressaran en múltiples de la mediana (MoM) després de la comunicació de l'edat gestacional ecogràfica.

3.1.2. L'ecografia es practicarà preferentment a les 12 setmanes, encara que és factible entre les 11.2 i 14.0 setmanes (CRL 45-84 mm), amb l'objectiu de datar la gestació, descartar la gestació múltiple i valorar la translucència nucal (TN). Els valors del CRL i de la TN es comunicaran abans de 24 hores al Laboratori de Bioquímica. Quan sigui factible, s'incorporarà el ductus venós com a quart marcador del cribratge Combinat.

3.1.3. L'estimació del riscos de T21 i T18 es realitzarà a partir del risc inherent a l'edat materna modificat en funció de la desviació dels 3 marcadors sobre els valors esperats per l'edat gestacional. S'utilitzarà un software validat amb medianes calculades en la pròpia població. Es considera gestació d'alt risc quan el risc és $\geq 1/250$ per a la T21 o T18. Cap dels valors extrems dels marcadors aïllats es considerarà indicació de procediment. En cas de TN augmentada (> percentil 99) (Annex 1), s'oferirà seguiment de la gestació a la mateixa unitat de Diagnòstic Prenatal, com a mínim fins a la setmana 22 (Annex 2).

3.1.4. En gestacions gemel.lars dicorials es realitzarà una estimació de risc per a cada fetus, després d'aplicar-se els corresponents factors de correcció per als marcadors bioquímics. En gemel.lars monocorials hi haurà un únic risc calculat a partir de la mitjana de les dues TN. En gestacions múltiples de més alt ordre es farà l'estimació del risc amb TN + edat.

3.1.5. En cas d'un risc estimat $\geq 1/250$, s'ha d'informar la gestant el més aviat possible d'aquest resultat (en el nostre centre per part del genetista clínic) així com de les opcions diagnòstiques.

3.2 CRIBRATGE BIOQUÍMIC DE SEGON TRIMESTRE

Es el mètode cribratge de segona elecció, ja que presenta una taxa de detecció (70%) inferior a la del primer trimestre. Consisteix en l'estimació del risc per a les T21 i T18 a partir del risc inherent a l'edat materna al moment del part modificat per la desviació de marcadors bioquímics de segon trimestre. Es realitza de rutina a totes les gestants, sigui quina sigui la seva edat, en què no es tingui constància d'un risc augmentat d'anomalia cromosòmica i que consultin a partir de les 14.0 setmanes. El procés consisteix en una extracció de sang materna i una ecografia de datació.

3.2.1. Cal una ecografia prèvia per datar la gestació i descartar la gestació múltiple. Quan no s'hagi valorat la TN en el primer trimestre, es valorarà el plec nucal. Quan sigui factible, s'incorporarà el plec nucal com a nou marcador d'un cribratge combinat de segon trimestre.

3.2.2. L'extracció de sang es realitzarà preferentment entre les 15-18 setmanes encara que és factible en el període gestacional comprès entre les 14 i 20 setmanes. No cal que la gestant estigui en dejú. En el Laboratori de Bioquímica es determinen els nivells de la fracció β lliure de la gonadotrofina coriònica (f β -hCG), de l'alfa-fetoproteïna (AFP) i de l'estriol no conjugat (uE3). La Inhibina-A (inhA) s'incorporarà com a quart marcador bioquímic quan estiguin establertes les seves normalitats. Els valors obtinguts s'expressaran en múltiples de la mediana (MoM) en funció de l'edat gestacional ecogràfica.

3.2.3. L'estimació del riscos de T21 i T18 es realitzen a partir del risc inherent a l'edat materna al moment del part, modificats en funció de la desviació dels marcadors sobre els valors esperats per a l'edat gestacional. S'utilitzarà un software validat amb medianes de la pròpia població. Es considera d'alt risc quan és $\geq 1/250$ per a la T21 o T18. Cap dels valors extrems dels marcadors aïllats es considerarà indicació de procediment.

3.2.4. En gestacions gemel·lars, s'apliquen uns factors de correcció corresponents a cada marcador, i presenta una efectivitat menor (taxa detecció del 50%). No s'aplica en gestacions múltiples de més alt ordre.

3.2.5. En cas d'AFP ≥ 2.5 MoM es realitzarà ecografia dirigida per descartar defectes del tub neural o de la paret abdominal. En cas d'AFP ≥ 3 MoM es pot considerar la possibilitat d'amniocentesi per a determinació d'AFP i AChE en líquid amniòtic.

3.2.6. En cas d'un risc estimat $\geq 1/250$, s'informarà la gestant el més aviat possible d'aquest resultat (en el nostre centre per part del genetista clínic), així com de les opcions diagnòstiques.

4. MARCADORS ECOGRÀFICS D'ANEUPLOÏDIA DE SEGON TRIMESTRE

4.1. Durant l'ecografia morfològica (19-22 setmanes) es valoraran els següents marcadors ecogràfics de T21: fèmur escurçat, ectàsia pièlica bilateral (≥ 4 mm abans de la setmana 20 i 5 mm entre la setmana 20 i 29), hiperecogenicitat intestinal (\approx os), focus hiperecogènics intracardíacs (*vegi's guia clínica del screening prenatal ecogràfic*).

4.2. El plec nucal només es valorarà quan no s'hagi valorat el plec o la TN en l'ecografia prèvia o bé en el seguiment dels fetus amb TN augmentada i cariotip normal.

4.3. En cas de troballa aïllada o múltiple s'aplicaran els "likelihood ratios" (LR) descrits per Nicolaidis et al. (2003) (Annex 3) modificant el risc estimat en el cribratge de primer o segon trimestre. En gestacions sense cribratge es modificarà el risc de l'edat materna (Annex 4). Si el risc resultant és $\geq 1/250$ s'oferirà la possibilitat de realitzar un procediment invasiu.

4.4. Quan es detectin uns quists de plexes coroïdeus aïllats (sense altres troballes), en presentació única o múltiple, el risc de T18 es multiplica per un LR de 7. No es modifica el risc de T21.

4.5. Els marcadors d'aneuploïdia constaran a l'informe ecogràfic, encara que no suposin un augment en el risc de T21 o T18 i si cal es farà constar que la troballa és una variant de la normalitat.

5. PREVENCIÓ I TRACTAMENT

Alguns defectes monogènics tenen tractament mèdic, com són la hiperplàsia suprarenal congènita (corticoides des de l'inici de la gestació), la fenilcetonúria, galactosèmia etc...

6. INDICACIONS DE BIÒPSIA CORIAL

La biòpsia corial és un procediment diagnòstic invasiu que consisteix en l'obtenció de vellositats corials, preferentment entre les 11-13 setmanes (possible entre les 10-14 setmanes) (*vegi's guia Procediments Invasius*). En general serà el mètode d'elecció d'estudi citogenètic. Les indicacions de biòpsia corial són les següents:

6.1. Estudi citogenètic (cariotip):

- Cribratge combinat bioquímico-ecogràfic del primer trimestre amb risc $\geq 1/250$ per a T21 o T18
- Anomalia cromosòmica en gestació prèvia (sobretot trisomia prèvia)
- Anomalia cromosòmica en un dels progenitors
- Anomalia fetal ecogràfica detectada en l'estudi morfològic precoç
- Confirmació d'un diagnòstic pre-implantatori
- Avortament diferit (sobretot si és de repetició)
- Discordança > 1 setmana en CRL entre bessons (CIR sever precoç)

6.2. Malaltia monogènica amb diagnòstic molecular o bioquímic disponible en vellositat corial

7. INDICACIONS D'AMNIOCENTESI

És el procediment diagnòstic que consisteix en l'obtenció de líquid amniòtic per punció transabdominal, preferentment entre les 16-18 setmanes (possible també > 18 setmanes) (*vegi's guia Procediments Invasius*). Les indicacions d'amniocentesi són les següents:

7.1. Estudi citogenètic (cariotip):

- Cribratge bioquímic amb risc $\geq 1/250$ per a T21 o T18
- Anomalia cromosòmica en gestació prèvia (sobretot trisomia prèvia)
- Anomalia cromosòmica en un dels progenitors
- Anomalia morfològica fetal
- CIR precoç sever inexplicat
- Marcadors d'aneuploidia de segon trimestre i risc reavaluat de T21 o T18 $\geq 1/250$
- Confirmació de resultat citogenètic no conclusiu en vellositat corial
- Anomalia discordant en bessons monocorials diamniòtics amb risc de gestació heterocariocítica (per assegurar 2 mostres diferents)

7.2. Risc de malaltia monogènica amb diagnòstic bioquímic o molecular disponible en líquid amniòtic

8. INDICACIONS DE CORDOCENTESI

És el procediment diagnòstic que consisteix en l'obtenció de sang fetal, que es realitza a partir de les 20 setmanes (*vegi's guia Procediments Invasius*), amb les següents indicacions:

8.1. Estudi citogenètic (cariotip):

- Cariotip ràpid en anomalies estructurals fetals
- Confirmació de resultat citogenètic no conclusiu (mosaic) en líquid amniòtic
- Hidrops fetal

8.2. Sospita d'anèmia de Fanconi

8.3. Risc de malaltia monogènica i consulta tardana

8.3. Marcadors d'infecció fetal

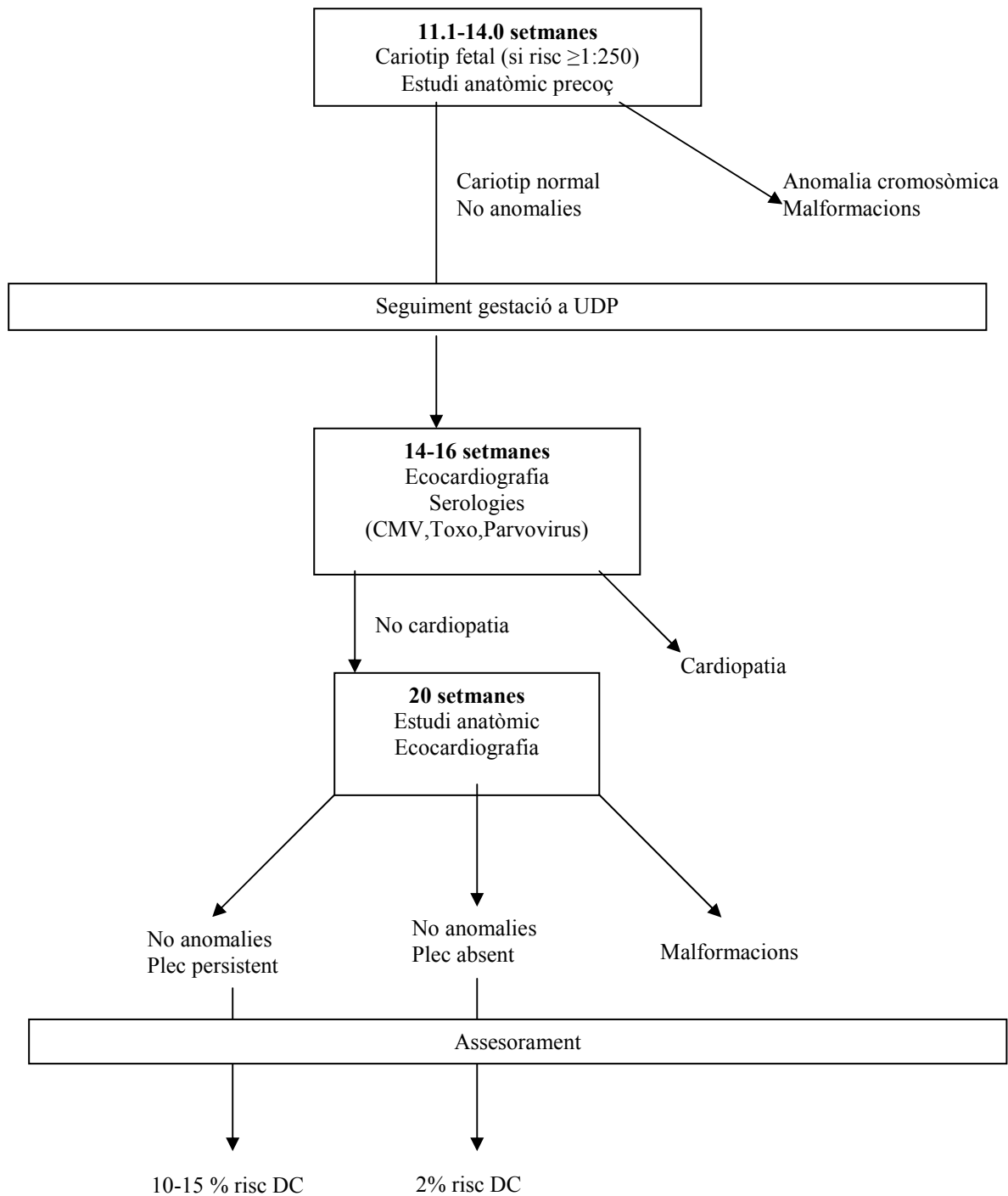
Responsable de la guia clínica: A. Borrell

Data última revisió: 7 juliol 2009

ANNEX 1: Percentils de la translucència nugal (mm) en funció del CRL
 (Borrell et al., Progr Obstet Ginecol 2006 ;49 :434-40)

CRL (mm)	Percentil								
	1	2.5	5	10	50 (Mediana)	90	95	97.5	99
45	0.49	0.58	0.67	0.78	1.18	1.70	1.88	2.05	2.27
46	0.51	0.61	0.70	0.80	1.22	1.74	1.92	2.10	2.32
47	0.53	0.64	0.72	0.83	1.25	1.78	1.97	2.14	2.38
48	0.56	0.66	0.75	0.86	1.28	1.82	2.01	2.19	2.43
49	0.58	0.68	0.77	0.89	1.32	1.86	2.05	2.24	2.47
50	0.60	0.70	0.80	0.91	1.35	1.90	2.09	2.28	2.52
51	0.62	0.73	0.82	0.93	1.38	1.94	2.13	2.32	2.57
52	0.64	0.75	0.84	0.96	1.41	1.97	2.17	2.37	2.61
53	0.66	0.76	0.86	0.98	1.43	2.01	2.21	2.41	2.66
54	0.67	0.78	0.88	1.00	1.46	2.05	2.25	2.45	2.70
55	0.69	0.80	0.90	1.02	1.49	2.08	2.29	2.49	2.75
56	0.70	0.82	0.92	1.04	1.52	2.11	2.33	2.53	2.79
57	0.72	0.84	0.94	1.06	1.54	2.15	2.36	2.57	2.83
58	0.73	0.85	0.96	1.08	1.57	2.18	2.40	2.60	2.87
59	0.75	0.87	0.97	1.10	1.59	2.21	2.43	2.64	2.91
60	0.76	0.88	0.99	1.12	1.61	2.24	2.47	2.68	2.95
61	0.77	0.89	1.00	1.13	1.64	2.28	2.50	2.71	2.99
62	0.79	0.91	1.02	1.15	1.66	2.31	2.53	2.75	3.03
63	0.80	0.92	1.03	1.16	1.68	2.33	2.56	2.78	3.07
64	0.81	0.93	1.05	1.18	1.70	2.36	2.60	2.82	3.11
65	0.82	0.94	1.06	1.19	1.72	2.39	2.63	2.85	3.15
66	0.83	0.96	1.07	1.21	1.74	2.42	2.66	2.89	3.18
67	0.84	0.97	1.08	1.22	1.76	2.45	2.69	2.92	3.22
68	0.85	0.98	1.10	1.24	1.78	2.48	2.72	2.95	3.26
69	0.85	0.99	1.11	1.25	1.80	2.50	2.75	2.98	3.29
70	0.86	1.00	1.12	1.26	1.82	2.53	2.78	3.02	3.33
71	0.87	1.01	1.13	1.27	1.84	2.56	2.81	3.05	3.36
72	0.88	1.02	1.14	1.29	1.86	2.58	2.84	3.08	3.40
73	0.89	1.02	1.15	1.30	1.87	2.61	2.86	3.11	3.43
74	0.89	1.03	1.16	1.31	1.89	2.63	2.89	3.14	3.46
75	0.90	1.04	1.17	1.32	1.91	2.66	2.92	3.17	3.50
76	0.90	1.05	1.18	1.33	1.93	2.68	2.95	3.20	3.53
77	0.91	1.05	1.18	1.34	1.94	2.70	2.97	3.23	3.56
78	0.92	1.06	1.19	1.35	1.96	2.73	3.00	3.26	3.60
79	0.92	1.07	1.20	1.36	1.97	2.75	3.02	3.29	3.63
80	0.92	1.07	1.21	1.37	1.99	2.77	3.05	3.32	3.66
81	0.93	1.08	1.21	1.38	2.00	2.80	3.08	3.34	3.69
82	0.93	1.09	1.22	1.38	2.02	2.82	3.10	3.37	3.72
83	0.94	1.09	1.23	1.39	2.03	2.84	3.13	3.40	3.75
84	0.94	1.10	1.23	1.40	2.05	2.86	3.15	3.43	3.78

ANNEX 2: Conducta en gestacions amb TN augmentada i cariotip normal
Definida com a TN > percentil 99



ANNEX 3: Likelihood ratios (LR) positius i negatius dels marcadors de T21 de segon trimestre
(Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ;21 :313-321).

Table 5 Incidence of major and minor defects or markers in the second-trimester scan in trisomy 21 and chromosomally normal fetuses in the combined data of two major series.^{51,52} From these data the positive and negative likelihood ratios (with 95% CIs) for each marker can be calculated

	<i>Trisomy 21</i> (%)	<i>Normal</i> (%)	<i>Positive LR</i> (95% CI)	<i>Negative LR</i> (95% CI)	<i>LR for isolated marker</i>
Nuchal fold	107/319 (33.5)	59/9331 (0.6)	53.05 (39.37–71.26)	0.67 (0.61–0.72)	9.8
Short humerus	102/305 (33.4)	136/9254 (1.5)	22.76 (18.04–28.56)	0.68 (0.62–0.73)	4.1
Short femur	132/319 (41.4)	486/9331 (5.2)	7.94 (6.77–9.25)	0.62 (0.56–0.67)	1.6
Hydronephrosis	56/319 (17.6)	242/9331 (2.6)	6.77 (5.16–8.80)	0.85 (0.74–0.97)	1.0
Echogenic focus	75/266 (28.2)	401/9119 (4.4)	6.41 (5.15–7.90)	0.75 (0.69–0.80)	1.1
Echogenic bowel	39/293 (13.3)	58/9227 (0.6)	21.17 (14.34–31.06)	0.87 (0.83–0.91)	3.0
Major defect	75/350 (21.4)	61/9384 (0.65)	32.96 (23.90–43.28)	0.79 (0.74–0.83)	5.2

LR, likelihood ratio.

ANNEX 4: Risc de trisomia 21 a terme, en funció de l'edat materna, expressada en anys i mesos en l'edat probable de part (Cuckle H, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a women's risk of having a pregnancy assoiated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-92).

COMPLETED YEARS	MONTHS											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
18	1:1561	1:1560	1:1559	1:1558	1:1557	1:1556	1:1556	1:1555	1:1554	1:1553	1:1552	1:1551
19	1:1550	1:1549	1:1548	1:1547	1:1546	1:1544	1:1543	1:1542	1:1541	1:1540	1:1538	1:1537
20	1:1536	1:1534	1:1533	1:1532	1:1530	1:1529	1:1527	1:1526	1:1524	1:1523	1:1521	1:1519
21	1:1518	1:1516	1:1514	1:1512	1:1510	1:1508	1:1506	1:1504	1:1502	1:1500	1:1498	1:1496
22	1:1494	1:1492	1:1489	1:1487	1:1485	1:1482	1:1480	1:1477	1:1474	1:1472	1:1469	1:1466
23	1:1463	1:1461	1:1458	1:1455	1:1452	1:1448	1:1445	1:1442	1:1439	1:1435	1:1432	1:1428
24	1:1425	1:1421	1:1417	1:1414	1:1410	1:1406	1:1402	1:1398	1:1394	1:1390	1:1385	1:1381
25	1:1376	1:1372	1:1367	1:1363	1:1358	1:1353	1:1348	1:1343	1:1338	1:1333	1:1328	1:1322
26	1:1317	1:1311	1:1306	1:1300	1:1294	1:1289	1:1283	1:1277	1:1271	1:1264	1:1258	1:1252
27	1:1245	1:1239	1:1232	1:1225	1:1219	1:1212	1:1205	1:1198	1:1191	1:1183	1:1176	1:1169
28	1:1161	1:1154	1:1146	1:1138	1:1130	1:1123	1:1115	1:1107	1:1099	1:1090	1:1082	1:1074
29	1:1065	1:1057	1:1048	1:1040	1:1031	1:1022	1:1014	1:1005	1:996	1:987	1:978	1:969
30	1:960	1:951	1:942	1:932	1:923	1:914	1:905	1:895	1:886	1:877	1:867	1:858
31	1:848	1:839	1:829	1:820	1:810	1:801	1:791	1:782	1:772	1:763	1:753	1:744
32	1:734	1:725	1:716	1:706	1:697	1:687	1:678	1:668	1:660	1:650	1:641	1:632
33	1:623	1:614	1:605	1:596	1:587	1:578	1:570	1:561	1:552	1:544	1:535	1:527
34	1:518	1:510	1:502	1:494	1:486	1:478	1:470	1:462	1:454	1:446	1:439	1:431
35	1:424	1:416	1:409	1:402	1:395	1:387	1:381	1:374	1:367	1:360	1:354	1:347
36	1:341	1:334	1:328	1:322	1:316	1:310	1:304	1:298	1:292	1:287	1:281	1:275
37	1:270	1:265	1:259	1:254	1:249	1:244	1:239	1:235	1:230	1:225	1:221	1:216
38	1:212	1:207	1:203	1:199	1:195	1:191	1:187	1:183	1:179	1:175	1:171	1:168
39	1:164	1:161	1:157	1:154	1:151	1:147	1:144	1:141	1:138	1:135	1:132	1:129
40	1:126	1:124	1:121	1:118	1:116	1:113	1:111	1:108	1:106	1:103	1:101	1:99
41	1:97	1:94	1:92	1:90	1:88	1:86	1:84	1:82	1:81	1:79	1:77	1:75
42	1:73	1:72	1:70	1:69	1:67	1:65	1:64	1:63	1:61	1:60	1:58	1:57
43	1:56	1:54	1:53	1:52	1:51	1:49	1:48	1:47	1:46	1:45	1:44	1:43
44	1:42	1:41	1:40	1:39	1:38	1:37	1:36	1:35	1:35	1:34	1:33	1:32
45	1:31	1:31	1:30	1:29	1:29	1:28	1:27	1:27	1:26	1:25	1:25	1:24
46	1:24	1:23	1:22	1:22	1:21	1:21	1:20	1:20	1:19	1:19	1:18	1:18
47	1:17	1:17	1:17	1:16	1:16	1:15	1:15	1:15	1:14	1:14	1:14	1:13
48	1:13	1:13	1:12	1:12	1:12	1:11	1:11	1:11	1:11	1:10	1:10	1:10
49	1:9	1:9	1:9	1:9	1:9	1:8	1:8	1:8	1:8	1:7	1:7	1:7
50	1:7	1:7	1:7	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:5	1:5	1:5

Derived by subtracting 0.458 years (5.5 months) from the maternal age in the formula given in the footnote of table 1 of Cuckle, Wald and Thompson (1987) (reference 4).

$$p = 0.000627 + e^{(-16.2395 + 0.286 * (\text{maternal age} - 0.458))} \quad \text{Risk} = 1:(1 - p)/p$$