

GUÍA CLÍNICA

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y MONOGÉNICAS

Unidad Clínica de Diagnóstico Prenatal, Área de Medicina Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal.

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia y Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

1. INTRODUCCIÓN

El Diagnóstico Prenatal tiene como objetivo la detección "in utero" de los defectos congénitos. Se entiende como defecto congénito toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en el momento del nacimiento, aunque pueda manifestarse posteriormente, ya sea de carácter interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple. Esta guía se referirá a las anomalías de origen cromosómico y monogénico.

El Diagnóstico Prenatal incluye el proceso de asesoramiento genético en gestaciones de alto riesgo, el cribado de anomalías cromosómicas en gestaciones de bajo riesgo y los procedimientos invasivos para poder realizar los estudios cito/genéticos (*véase guía específica de Procedimientos Invasivos*).

2. ASESORAMIENTO

El objetivo del Asesoramiento Genético o Consejo Reproductivo consiste en determinar "a priori" el riesgo de un resultado reproductivo desfavorable, y ofrecer asesoramiento y medidas asequibles para su prevención. El proceso del Consejo Reproductivo pre o postconcepcional incluye los siguientes apartados:

2.1. Diagnóstico : Identificación de la causa específica y/o del riesgo reproductivo materno-fetal mediante la recogida e interpretación adecuada de la historia familiar, personal y reproductiva.

2.2. Comunicación: Información precisa sobre los riesgos de anomalía fetal, así como de los mecanismos de interferencia, con transmisión de esta información a la pareja de manera comprensiva, procurando disminuir la angustia asociada a la reproducción.

2.3. Opciones: Valoración con la pareja de los beneficios y limitaciones de las diversas alternativas, de manera no dirigida.

2.4. Conducta: Establecimiento de un plan de prevención primaria o secundaria.

3. CRIBADO

3.1 COMBINADO BIOQUÍMICO-ECOGRÁFICO DE PRIMER TRIMESTRE

Es el método de cribado de primera elección, ya que presenta una tasa de detección de trisomía 21 (T21) del 90% para una tasa de falsos positivos del 4-5%. Consiste en la estimación de las probabilidades de que el feto esté afectado del síndrome de Down o Edwards (T21 y T18) a partir del riesgo inherente a la edad materna modificado por la desviación encontrada en los marcadores ecográficos y bioquímicos de primer trimestre. Se realiza de rutina a todas las gestantes, independientemente de cual sea su edad, en las que no se tenga constancia de un riesgo aumentado de anomalía cromosómica y que consulten hasta las 13.6 semanas.. El proceso consiste en una extracción de sangre materna y una ecografía.

3.1.1. La extracción de sangre se realizará preferentemente a las 8-10 semanas de amenorrea, aunque sea factible en el período gestacional comprendido entre las 7.0 y 13.6 semanas. No hace falta que la gestante esté en ayunas. En el Laboratorio de Bioquímica se determinan los niveles de la fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($f\beta$ -hCG) y los de la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A). Los valores obtenidos se expresarán en múltiplos de la mediana (MoM) después de la comunicación de la edad gestacional ecográfica.

3.1.2. La ecografía se practicará preferentemente a las 12 semanas, aunque sea factible entre las 11.2 - 14.0 semanas (CRL 45-84 mm), con la finalidad datar la gestación, descartar la gestación múltiple y valorar la translucencia nucal (TN). Los valores del CRL y de la TN se comunicarán antes de 24 horas al Laboratorio de Bioquímica. Cuando sea posible se incorporará el ductus venoso como cuarto marcador del cribado Combinado

3.1.3. La estimación del riesgos de T21 y T18 se realizará a partir del riesgo inherente a la edad materna modificado en función de la desviación de los 3 marcadores sobre los valores esperados para la edad gestacional. Se utilizará un software validado con medianas calculadas en la propia población. Se considera gestación de alto riesgo cuando el riesgo es $\geq 1/250$ para la T21 o T18. Ninguno de los valores extremos de los marcadores aislados se considerará indicación de procedimiento. En caso de TN aumentada (> percentil 99) (Anexo 1) se ofrecerá el seguimiento de la gestación en la propia unidad de Diagnóstico Prenatal, al menos hasta la semana 22 (Anexo 2).

3.1.4. En gestaciones gemelares dicoriales se hará una estimación de riesgo para cada feto, después de aplicar unos factores de corrección para los marcadores bioquímicos. En gemelares monocoriales habrá un único riesgo calculado a partir de la media de las 2 TN. En gestaciones múltiples de más alto orden se hará la estimación con TN + edad.

3.1.5. En caso de cribado de alto riesgo, se contactará a la gestante cuanto antes y se le informará de este resultado (en nuestro centro por parte del genetista clínico) así como de las opciones diagnósticas.

3.2. CRIBADO BIOQUÍMICO DE SEGUNDO TRIMESTRE

Es el método de cribado de segunda elección, pues presenta una tasa de detección (70%) inferior a la del primer trimestre. Consiste en la estimación del riesgo para las T21 y T18 a partir del riesgo inherente a la edad materna en el momento del parto modificado por la desviación de marcadores bioquímicos de segundo trimestre. Se realiza de rutina a todas las gestantes en las que no se tenga constancia de un riesgo aumentado de anomalía cromosómica independientemente de su edad y que consulten a partir de las 14.0 semanas. El proceso consiste en una extracción de sangre materna y una ecografía de datación.

3.2.1. Se necesita una ecografía previa para datación de la gestación y descartar la gestación múltiple. Cuando no se haya valorado la TN en el primer trimestre, se valorará el pliegue nucal. Cuando sea posible se incorporará el pliegue nucal como nuevo marcador de un cribado bioquímico de segundo trimestre.

3.2.2. La extracción de sangre se realizará preferentemente a las 15-18 semanas aunque es factible en el período gestacional comprendido entre las 14 y 20 semanas. No hace falta que la gestante esté en ayunas. En el Laboratorio de Bioquímica se determinan los niveles de la fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($f\beta$ -hCG), los de la alfa-fetoproteína (AFP) y los del estriol no conjugado ($uE3$). La Inhibina-A (InhA) se incorporará como cuarto marcador bioquímico cuando esten establecidas sus normalidades. Los valores obtenidos se expresarán en múltiplos de la mediana (MoM) en función de la datación ecográfica.

3.2.3. La estimación del riesgo de T21 y T18 se realiza a partir del riesgo inherente a la edad materna en el momento del parto, modificado en función de la desviación de los marcadores sobre los valores esperados por la edad gestacional. Se utilizará un software validado con medianas de la propia población. Se considera de alto riesgo cuando el riesgo es $\geq 1/250$ para la T21 o T18. Ninguno de los dos valores extremos aislados se considerará indicación de procedimiento.

3.2.4. En gestaciones gemelares, se aplican unos factores de corrección correspondientes a cada marcador, y presenta una efectividad menor (tasa de detección del 50%). No se aplica en gestaciones múltiples de más alto orden.

3.2.5. En caso de AFP ≥ 2.5 MoM se realizará ecografía dirigida para descartar defectos del tubo neural o de la pared abdominal. En caso de AFP ≥ 3 MoM se puede considerar la posibilidad de amniocentesis para la determinación de AFP y AChE en líquido amniótico.

3.2.6. En caso de cribado positivo, la gestante es contactada cuanto antes e informada de este resultado (en nuestro centro por parte del genetista clínico), así como de las opciones diagnósticas.

4. MARCADORES ECOGRÁFICOS DE ANEUPLOIDÍA DE SEGUNDO TRIMESTRE

4.1. Durante la ecografía morfológica (19-22 semanas) se valorarán los siguientes marcadores ecográficos de T21: fémur acortado, ectasia piélica bilateral (≥ 4 mm antes de la semana 20 y 5 mm entre la semana 20 y 29), hiperecogenicidad intestinal (\approx hueso), foco hiperecogénico intracardíaco (*Ver protocolo de screening prenatal ecográfico*).

4.2. El pliegue nucal sólo se valorará cuando no se haya valorado el pliegue o la TN en la ecografía previa o bien en el seguimiento de los fetos con TN aumentada y cariotipo normal.

4.3. En caso de hallazgo aislado o múltiple se aplicarán los likelihood ratios (LR) descritos por Nicolaides et al. (2003) (Anexo 3) modificando el riesgo estimado en el cribado de primer o segundo trimestre. En gestaciones sin cribado se modificará el riesgo de la edad materna (Anexo 4). Si el riesgo resultante es $\geq 1/250$ se ofrecerá la posibilidad de realizar un procedimiento invasivo.

4.4. Cuando se detecten unos quistes de plexos coroideos aislados (sin otros hallazgos), en presentación única o múltiple, el riesgo de T18 se multiplica por un LR de 7. No se modifica el riesgo de T21.

4.5. Los marcadores de aneuploidía constarán en el informe ecográfico aunque no supongan un aumento del riesgo de T21 o T18 y si es preciso, se hará constar que el hallazgo es una variante de la normalidad.

5. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Algunos defectos monogénicos tienen tratamiento médico, como la hiperplasia suprarrenal congénita (corticoides desde el inicio de la gestación), la fenilcetonuria, galactosemia...

6. INDICACIONES DE BIOPSIA CORIAL

La biopsia corial es un procedimiento diagnóstico invasivo que consiste en la obtención de vellosidades coriales, preferentemente a las 11-13 semanas (posible entre las 10 y 14 semanas) (*ver protocolo de procedimientos invasivos*). En general, será el método de elección de estudio citogenético. Las indicaciones de biopsia corial son las siguientes:

6.1. Estudio citogenético (Cariotipo)

- Cribado combinado bioquímico-ecográfico del primer trimestre con riesgo $\geq 1/250$ para la T21 o T18

- Anomalia cromosómica en gestación previa (especialmente trisomía previa)
- Anomalia cromosómica en uno de los progenitores
- Anomalia fetal ecográfica detectada en el estudio morfológico precoz
- Confirmación de un diagnóstico pre-implantatorio
- Aborto diferido, especialmente si es de repetición
- Discordancia > 1 semana en el CRL entre gemelos (CIR severo precoz)

6.2. Enfermedad monogénica con diagnóstico molecular o bioquímico disponible en vellosidad corial

7. INDICACIONES DE AMNIOCENTESIS

Es el procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención de líquido amniótico por punción transabdominal, preferentemente entre las 16-18 semanas (posible también > 18 semanas) (*ver protocolo de procedimientos invasivos*). Las indicaciones de amniocentesis son las siguientes:

7.1. Estudio citogenético (Cariotipo)

- Cribado bioquímico con riesgo $\geq 1/250$ para T21 o T18
- Anomalia cromosómica en gestación previa
- Anomalia cromosómica en uno de los progenitores
- Anomalia morfológica fetal
- CIR precoz severo inexplicado
- Marcadores de aneuploidía de segundo trimestre con riesgo reevaluado de T21 o T18 $\geq 1/250$
- Confirmación de resultado citogenético no concluyente en vellosidad corial
- Anomalia discordante en gemelos monocoriales diamnióticos con riesgo de gestación heterocariocítica (para asegurar 2 muestras diferentes)

7.2. Riesgo de enfermedad monogénica con diagnóstico molecular o bioquímico disponible en líquido amniótico

8. INDICACIONES DE CORDOCENTESIS

Es el procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención de sangre fetal, que se realiza a partir de las 20 semana (*ver protocolo de diagnóstico prenatal invasivo*), con las siguientes indicaciones:

8.1. Estudio citogenético (cariotipo)

- Cariotipado rápido en anomalia estructural fetal
- Confirmación de resultados no conclusivos (mosaico) o no obtención de resultado citogenético en líquido amniótico
- Hídrops fetal

8.2. Sospecha de anemia de Fanconi

8.3. Riesgo de enfermedad monogénica y consulta tardía

8.4. Marcadores de infección fetal

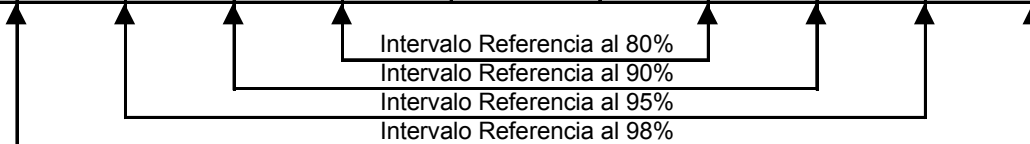
Responsable de la guía clínica: A. Borrell

Fecha última revisión: 7 julio 2009

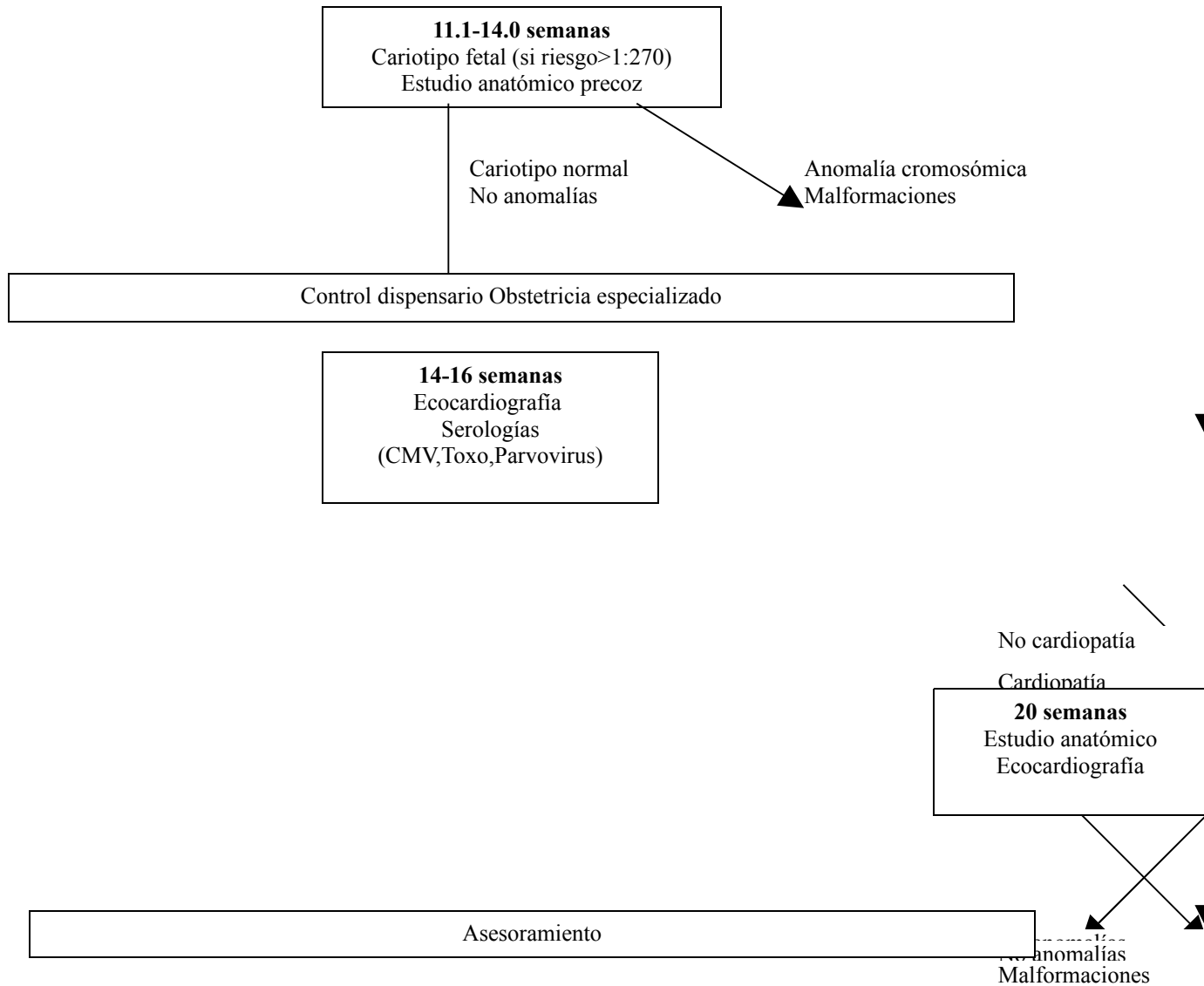
ANEXO 1: Percentiles de la translucencia nucal en función del CRL

(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



ANEXO 2: Conducta en gestaciones con TN aumentada y cariotipo normal
Definida como TN > percentil 99



2% riesgo DC

ANEXO 3: Likelihood ratios (LR) de los marcadores de T21 de segundo trimestre según 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 (95% CI)</i>	<i>Negative LR (95% CI)</i>	<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 (0.75–0.95)	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.

ANEXO 4: Riesgo de trisomía 21 a término, en función de la edad materna, expresada en años y meses en la edad probable de parto (Cuckle H, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a women's risk of having a pregnancy associated 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).

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

Table 1 Risk of giving birth to a Down's syndrome child, by maternal age at expected date of delivery