

-“..Brutus is an honorable man...”
M. ANTONIO, JULIUS CESAR, W.Shakespeare
1599

¿La clínica sigue siendo soberana?

Avances en Diagnóstico prenatal

Florencia Petracchi
CEMIC Sección Genética
fpetracchi@cemic.edu.ar

Twitter: @flor_petra

Avances en diagnóstico genético

- En los últimos años hubo avances extraordinarios en el diagnóstico genético: pre y postnatal
 - qfPCR
 - Microarray
 - Next generation sequencing
 - Secuenciación de exoma completo
 - ADN fetal en sangre materna

QF-PCR

- La técnica de QF-PCR (Quantitative fluorescent Polymerase chain reaction):
- Consiste en la detección del número de copias de cromosomas evaluados a partir de la amplificación de secuencias específicas de ADN en loci polimórficos.
- Permite diagnosticar:
 - anomalías numéricas de cromosomas:
 - 21, 18, 13, X e Y, en 24-48hs.
- Podría disminuir costos.
- La sensibilidad y especificidad alcanzan valores cercanos al 100%, con una tasa de fracaso de 1%.

QFPCR: Diagnóstico rápido de anomalía de cromosomas:

Paez, Igarzabal Gargallo Petracchi SOGIBA 2016

■ **Objetivo:**

- Evaluar el desempeño de QF-PCR para diagnóstico prenatal de anomalías numéricas de cromosomas 21,13 y 18, X e Y.

■ **Materiales y métodos:**

- Entre 9/ 2014 y 2/ 2016
- Estudio de test diagnóstico
- 60 estudios de diagnóstico prenatal invasivo en vellosidades coriónicas y líquido amniótico.
- Todas las muestras: QF-PCR y estudio citogenético.
- Se evaluó el desempeño del test, las anomalías de cromosomas encontradas y el tiempo al resultado.

Resultados

- La tasa de fracaso fue de 3.33%. (2/60).
- La sensibilidad de esta técnica fue de 94.7% y la especificidad de 100%.
- El promedio de tiempo al resultado fue de 40 horas.
- Anomalías cromosómicas: 33%
 - En orden de frecuencia: T21, T18, T13,45,X
- Se observó discordancia en un caso con mosaicismo en cultivo de vellosidades coriónicas (46,XY [10] /47,XY + 18 [1]) y resultado normal en QF-PCR.

QF-PCR (por fluorescencia): Diagnóstico prenatal rápido para anomalías de cromosomas



ALLONE MC, NIELSEN R, GONZALEZ GABELLONI V, IGARZABAL ML, PETRACCHI F.

Por su sencillez y rapidez, se ha convertido en el método de elección para el diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas. La técnica de QF-PCR (Quantitative fluorescent-PCR) permite la detección del número de copias de secuencias específicas de ADN en loci de cromosomas 21, 18, 13, X e Y, en células de trofoblasto, por ello, es similar al cultivo de células de trofoblasto. La especificidad alcanzará valores cercanos al 100%.

Estudio de 60 casos de anomalías numéricas de

13.

En un estudio de test diagnóstico, en 60 casos de anomalías cromosómicas de trofoblasto y líquido amniótico. Se evaluó el tiempo de obtención del resultado y el tiempo al resultado.

La sensibilidad de esta técnica fue del 100% (23/23) y en líquido amniótico en el 98.33% (29/30). La sensibilidad de esta técnica fue del 100% (2/2). Se observó discordancia en un caso con resultado de 46,XX y resultado de 46,XY (+ 18 [1]) y resultado de 46,XX o fue de 40 horas.

Indicaciones



Hallazgos ecográficos o TV $\ge 3,5\text{mm}$

Resultados



Anomalías cromosómicas

Cariotipo normal



T21 42%

T13 26%

T18 21%

45,XO 5%

XOY 5%

Conclusión

La QF-PCR resultó un método útil para el diagnóstico prenatal de las aneuploidías más frecuentes, con resultados similares a los publicados. Presenta además las ventajas de la rapidez y de ser informativo de trofoblasto y mesénquima. Resulta particularmente valioso en la evaluación de resultados positivos de ADN fetal en sangre materna, ya que es más representativa del feto que el cultivo de corto plazo.

Conclusiones

- La QF-PCR resultó un método útil para el diagnóstico prenatal de las aneuploidías más frecuentes, con resultados similares a los publicados.
- Presenta además las ventajas de la rapidez y de ser informativo de trofoblasto y mesénquima.
 - Resulta particularmente valioso en la evaluación de resultados positivos de ADN fetal en sangre materna, ya que es más representativa del feto que el cultivo de corto plazo.

Microarray

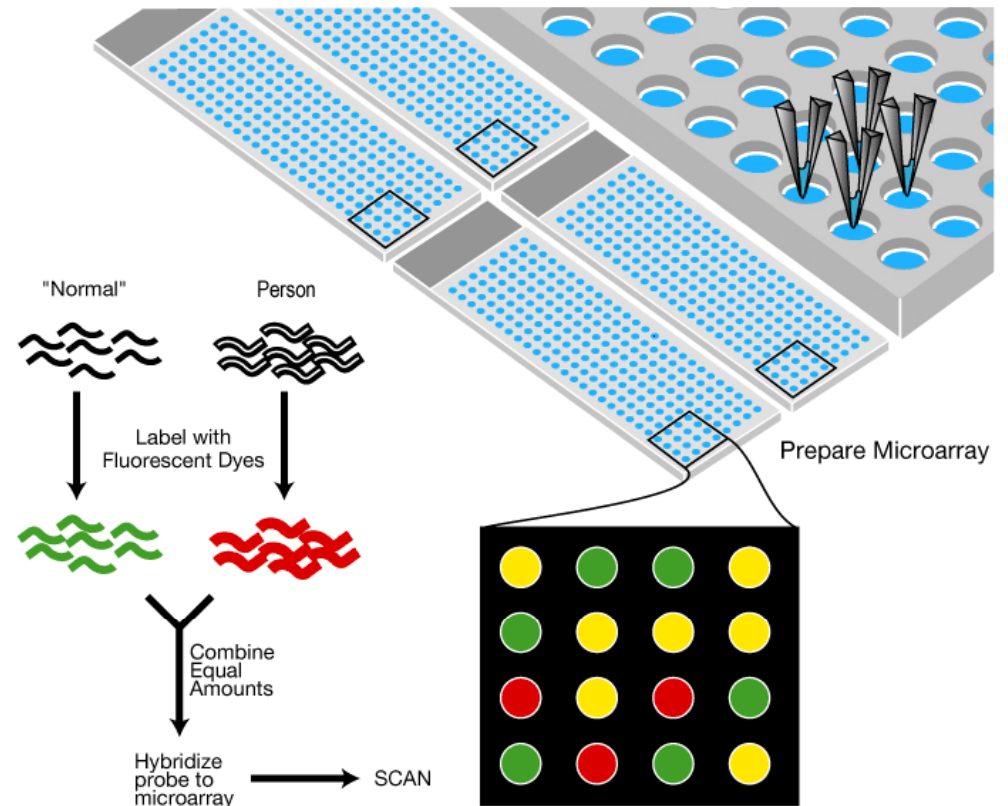
Compara :

- ADN del paciente
- Con Adn "sano"

■ Compiten:

- Si hay duplicación, se pega mas ADN del paciente.

- Si hay deleción se pega mas el sano.



Array VS cariotipo convencional

Consenso: Sociedad Americana de Genética Medica 2010:

El microarray debería ser el primer estudio en niños con retraso madurativo o, defectos congénitos, o trastornos del espectro autista.

Porque detecta hasta un 20% mas que el cariotipo convencional.

Consensus Statement: Chromosomal Microarray
Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals
with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies

The American Journal of Human Genetics
86, 749–764, May 14, 2010

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 6, 2012

VOL. 367 NO. 23

Chromosomal Microarray versus Karyotyping
for Prenatal Diagnosis

Ronald J. Wapner, M.D., Christa Lese Martin, Ph.D., Brynn Levy, M.Sc.(Med.), Ph.D., Blake C. Ballif, Ph.D.,
Christine M. Eng, M.D., Julia M. Zachary, Melissa Savage, M.S., Lawrence D. Platt, M.D., Daniel Saltzman, M.D.,
William A. Grobman, M.D., M.B.A., Susan Klugman, M.D., Thomas Scholl, Ph.D., Joe Leigh Simpson, M.D.,
Kimberly McCall, B.S., Vimla S. Aggarwal, M.B., B.S., Brian Bunke, B.S., Odelia Nahum, M.Sc., Ankita Patel, Ph.D.,
Allen N. Lamb, Ph.D., Elizabeth A. Thom, Ph.D., Arthur L. Beaudet, M.D., David H. Ledbetter, Ph.D.,
Lisa G. Shaffer, Ph.D., and Laird Jackson, M.D.

Estudio multicéntrico cariotipo y array en VC y Líquido Amniótico

4406 pacientes

4391 muestra suficiente

4340 resultado array

Éxito 99,8 %

The NICHD Prenatal Microarray Study Group

Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis

Ronald J. Wapner, M.D., Christa Lese Martin, Ph.D., Brynn Levy, M.Sc.(Med.), Ph.D., Blake C. Ballif, Ph.D.,

Table 3. Frequency and Clinical Interpretation of Microdeletions and Duplications on Chromosomal Microarray in the 3822 Samples with a Normal Karyotype, According to Indication for Prenatal Testing.

| Indication for Prenatal Diagnosis | Normal Karyotype | Common Benign | Pathogenic | Uncertain Significant | Pathogenic Significant | Significance |
|-----------------------------------|------------------|---------------|------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| Todas | | | | | | 5 % |
| Edad Materna Avanzada | | | | | | 7 % |
| Screening (+) | | | | | | 5 % |
| Malformación ecográfica | 755 | 247 (32.7) | 21 (2.8) | 16 (2.1) | 24 (3.2) | 6 % |
| Otras | | | | | | 1,3 % |

CNV patogénicas

Variantes de significado incierto
2016: 0.9%
Similar a los hallazgos del cariotipo

VOUS 1,5 %

ARRAY

Tasa de Detección por Tipo de Anomalías

| | |
|-----------------------|-------|
| ■ Cardíacas | 4,6 % |
| ■ SNC | 6,2 % |
| ■ Respiratorias | 6,2 % |
| ■ Faciales | 5,3 % |
| ■ Musculoesqueléticas | 6,7 % |
| ■ Gastrointestinal | 7,9 % |
| ■ Higroma Quístico | 4,6 % |
| ■ Urogenital | 5,9 % |

UTILIDAD DEL MICROARRAY EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL EN FETOS CON HALLAZGOS EOGRAFICOS Y ESTUDIO CITOGENETICO NORMAL

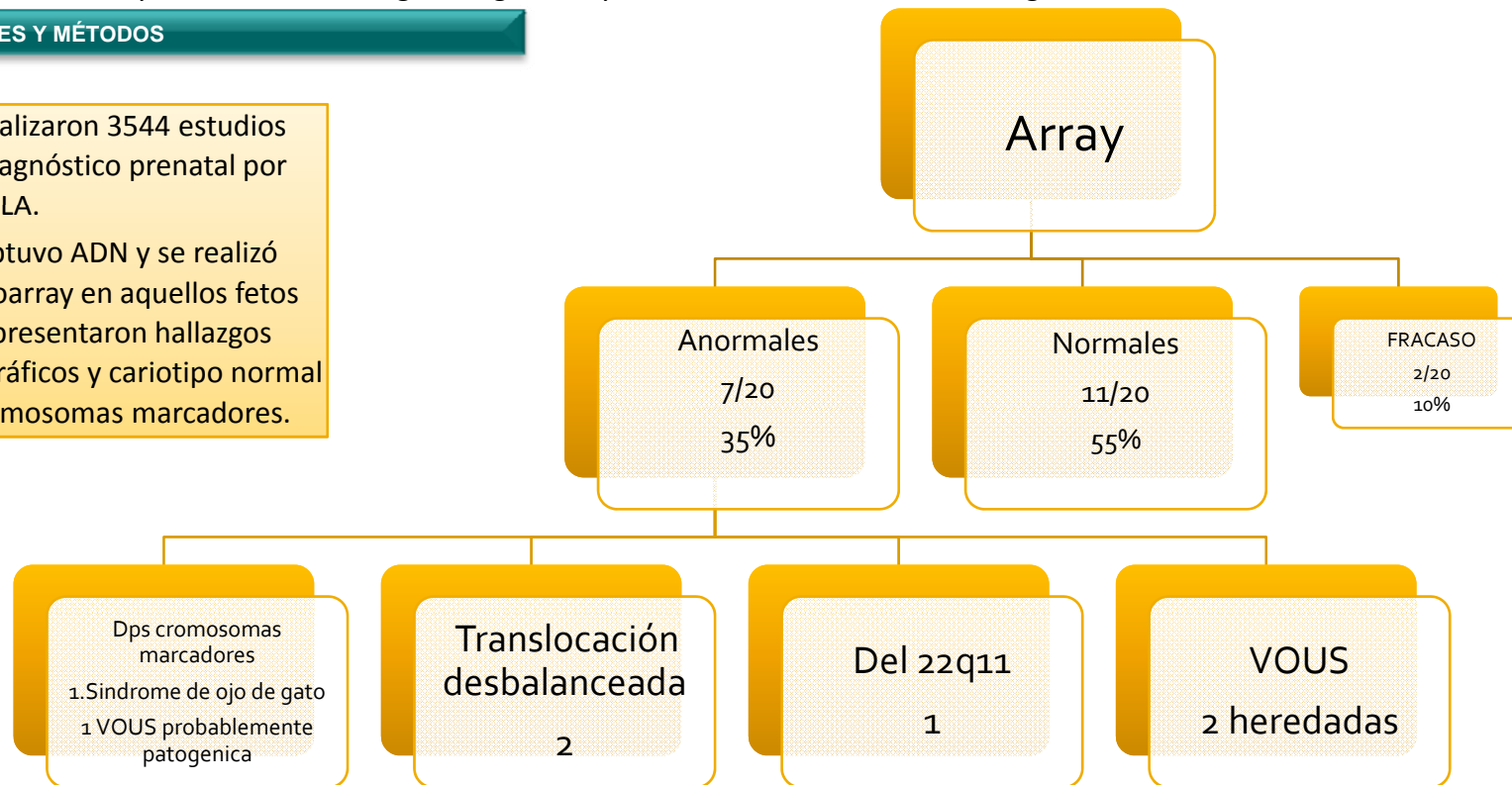
Autores: C Michia, M Randazzo, D Calvo, C Matt, F Petracchi, A Figueroa, L Igarzábal. **Sección Genética – Departamento de Ginecología y Obstetricia – CEMIC**

OBJETIVO

Evaluar la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal a través del ADN obtenido por punción de vellosidades coriónicas (VC) o amniocentesis (LA) mediante microarray en fetos con hallazgos ecográficos y su diferencia con el análisis citogenético.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Se realizaron 3544 estudios de diagnóstico prenatal por VC o LA.
- Se obtuvo ADN y se realizó microarray en aquellos fetos que presentaron hallazgos ecográficos y cariotipo normal o cromosomas marcadores.



CONCLUSIONES

- ✓ Los fetos con hallazgos ecográficos son un dilema para el asesoramiento cuando el cariotipo es normal.
- ✓ La realización del microarray permitió arribar a un diagnóstico de certeza en un cuarto de los casos con cariotipo normal.
- ✓ Presenta inconvenientes: costo del estudio, y el hallazgo de variantes de significado incierto.

| Hallazgo | Resultado de Array |
|--|-----------------------------|
| Hendidura Facial+ cardiopatía+polidactilia | Normal |
| Holoprosencefalia+prososis+microcefalia | Resultado inconcluso |
| Hernia diafragmática derecha | dup4q.32.3 heredada |
| Cromosoma marcador | Microarray: normal |
| TN aumentada (11mm) +foco ecogenico en VI | material insuficiente |
| TN aumentada | normal/Noonan: normal |
| Cromosoma Marcador | Normal |
| Hipoplasia de hemicardio izquierdo | Normal |
| Cabalgamiento de aorta | Normal |
| Anomalía del Vermis Cerebeloso | Normal |
| Holoprosencefalia. Anomalía de miembros | del13q31q24/dup5p15.33p13.1 |
| TN aumentada + cromosoma marcador | Trisomía 22q11.1 |
| Intestino ecogenico + AUU + polidactilia | Del 21q11.2 |
| Mielomeningocele lumbosacro | Del4q12, heredada |
| Cromosoma marcador | dup16p11.2q12.1 |
| Onfalocele | Normal |
| Hipoplasia del vermis del cerebelo | del 5p15.31/dup3p24.2 |
| Mielomeningocele+Cardiopatía | Normal |
| Transulcencia Nucal aumentada | dup 8p22/delXp22.23q28 |

Síndrome a partir de microarray: Microdelección: 17q12

- A partir de la introducción del array la delección intersticial recurrente 17q12.
- Estaba asociada a quistes renales y diabetes.
- Se encontró en un número alto de fenotipos:
 - Retraso madurativo no explicado: es una de las delecciones mas frecuentes
 - Autismo, Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser y hernia diafragmática..
 - PERO además se identificó un fenotipo prenatal:
 - **Riñones ecogénicos**
 - Revisión retrospectiva : 22/25 (88%) de los casos: ecografia prenatal con riñones ecogenicos.

Should we offer prenatal testing for 17q12 microdeletion syndrome to all cases with prenatally diagnosed echogenic kidneys? Prenatal findings in two families with 17q12 microdeletion syndrome and review of the literature

Del 22 q 11

1 / 4000 - 5000 recién nacidos

Síndrome de Di George,
Velocardiofacial, CATCH 22

Subdiagnóstico.

Enorme heterogeneidad fenotípica

Comprende más de 35 genes

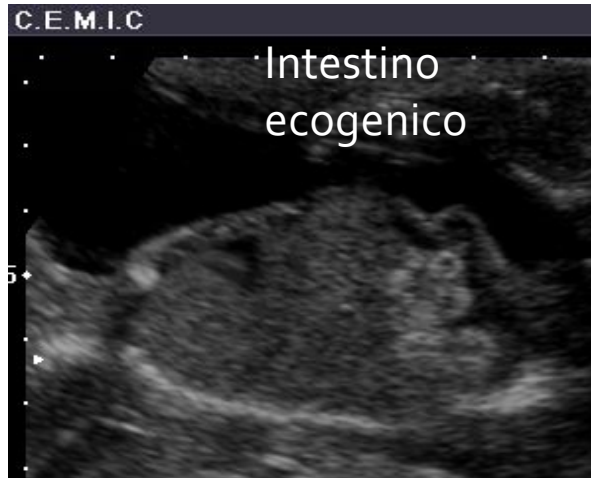
<http://mun-h-center.se>

Del 22q11 Hallazgos clínicos

- ✓ Hasta 83% de cardiopatías
- ✓ Hasta un 75% de algún grado de retraso madurativo
- ✓ Hasta 20 % de autismo
- ✓ Hasta un 25 % de esquizofrenia
- ✓ Hasta un 60 % de enfermedad psiquiátrica en la adultez
- ✓ PRENATAL: se solicita en cardiopatías

Card
Te
In
Ve
Tr
Hyp
Gro
Pala
Cl
Su
Ve
Bi
Ren
Al
O
Re
Oph
To
Po
dysgenesis}

Caso clínico: Hallazgos ecográficos



Estructura cardiaca y grandes vasos normales

Amniocentesis: cariotipo normal

Microarray : Delección 22 q 11

6% tiene polidactilia

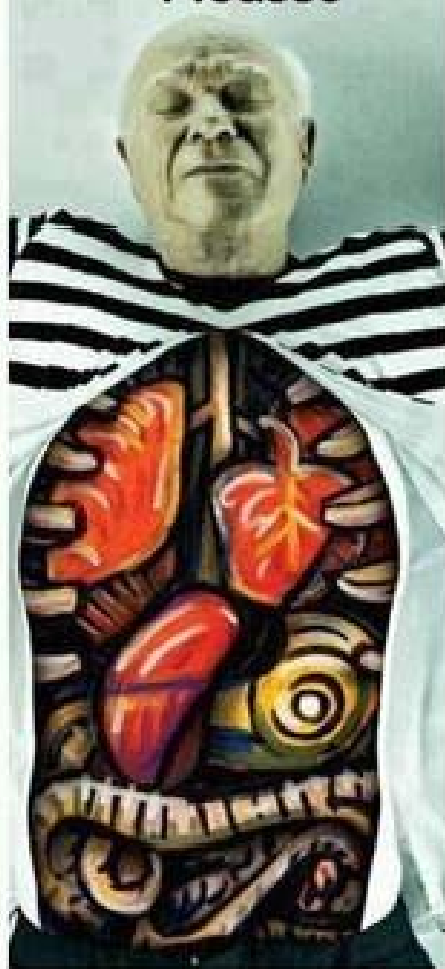


Las cardiopatías no son todas iguales desde la genética

Dalí



Picasso



Van Gogh



Array en cardiopatías : Metanálisis 2015

- *Janssen Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 27–35.
- Anomalía en el Array en cardiopatía prenatal: SUMA
 - 14% en total:
 - 4% 22q11 microdeletion y 7% **otras** CNV patogenicas.
 - 3% VOUS
 - No es posible establecer este número según el tipo de cardiopatía ya que no siempre está especificado.

Next generation sequencing

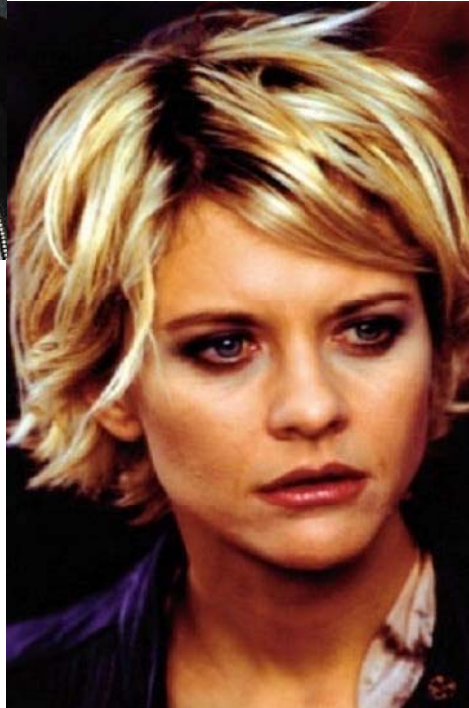
- Revolucionó la investigación.
 - Básicamente secuencia muchos genes al mismo tiempo y rápido.
 - Permite detectar genes asociados a enfermedades
-
- Hay paneles de genes para algunas malformaciones.
 - Hay WES (whole exome Sequencing
 - WGS (whole genome Sequencing)



Megavejiga prenatal

- Mal pronóstico
- Diferentes diagnósticos etiológicos
- Diferentes pronósticos
- Fisiopatología nos dice que el pronóstico está dado por el oligoamnios..
 - Entonces → Tratemos los fetos! -→ cirugía prenatal.

La cirugía no siempre da los resultados esperados...



Megavejiga tratamiento prenatal: the lancet 2013 RCT trial

- “No pudo probarse que LA SOBREVIDA mejorara”.
- “Los resultados sugieren que la chance de recién nacidos con función renal normal es muy baja INDEPENDIENTEMENTE de que hayan o no recibido tratamiento”.

Un hallazgo ecográfico no es un diagnóstico prenatal

Table 2. Sonographic
Intestinal Hypoperistalsis

Prune Belly

Stricture entire length
no keyhole sign
Bladder with thin wall

Oligohydramnios
Union between bladder
dilated (wine glass)
Male (97%)
Infrequent
In utero diagnosis

microcolon-
calsis



Megavejiga, microcolon e hipoperistalsis



H

Femenino/ masculino: 68%/32%

Oligoamnios: 2- 5%

Signos intestinales: estómago dilatado :25%

2014: Gen Autosómico Dominante: en 50-70% de los casos ACTG2

Moller T, J. Prenat Diagn 2005, 25: 205 - 209.

Microcolon-megavejiga y Prune belly : ¿mismo origen genético?

Enfermedades relacionadas al gen ACTG2

- Miopatía visceral: compromiso: vejiga e intestino.
- **Vejiga:** *desde megavejiga prenatal hasta infecciones recurrentes y disfunción vesical leve.*
- **Intestino:** *desde malrotación, microcolon, megavejiga-microcolon intestinal hipoperistalsis (MMIHS), y pseudoobstrucción intestinal neonatal, en niños y en adultos.*
- Penetrancia casi completa y expresividad variable.

Secuenciación de exoma completo

- EXOME SEQUENCING:
 - 1 % del genoma (exones de genes que codifican proteínas)
 - Contiene 85 % mutaciones enfermedades genéticas CONOCIDAS
- ES FUNDAMENTAL LA INTERPRETACIÓN CLÍNICA

Interpretación Clínica de exomas

TIPOS de RESULTADOS

- ✓ Variante *PATOGÉNICA* conocida.
- ✓ Variante *NO* conocida, y *APARENTEMENTE PATOGÉNICA* en un gen asociado a la enfermedad.
- ✓ Variante *NO* conocida, y *APARENTEMENTE PATOGÉNICA* en un gen que hasta el momento no ha sido asociado con la enfermedad.
- ✓ Variantes de significado incierto.

ACMG

Biesecker LG; Green R. *NEJM* 2014

Mackie FL. *J Clin Med* 2014

SECUENCIACION DE EXOMA COMPLETO

- CASOS POSTNATALES
- 250 casos derivados con probable causa genética sin diagnóstico
 - 80% fenotipo neurológico
 - Cariotipo normal
 - Array normal
- EXOMAS:
 - **Identificó la CAUSA de la PATOLOGÍA : 25 % más**

Hillman SC. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015

Mackie FL. *J Clin Med* 2014

Yang Y. *NEJM* 2013

Gahl W. *Genet Med* 2012

SECUENCIACION DE EXOMA COMPLETO

ASESORAMIENTO PRE-TEST

- Posibilidad real de hallar una causa.
- Mayoría es improbable que cambie manejo y/o tratamiento y/o mejore pronóstico.
- Hallazgos incidentales 1 – 3 % de los estudios
- Variantes de significado incierto: hasta 25%
- Costo 4.000 a 15.000 dólares.
- Resultado NEGATIVO no descarta etiología genética.

ACMG

Biesecker LG; Green R. *NEJM* 2014

Caso clínico

- Artrogriposis distal prenatal 20 semanas
 - NIPT normal
 - Cariotipo normal
 - Array normal
 - Exomas:
 - Mutación p.R672H en el gen MYH3.
 - Asociado a artrogriposis distal 2 A
 - Síndrome de Freeman Sheldon (AD)
 - La madre es portadora en mosaico de la mutación.

Síndrome de Freeman Sheldon

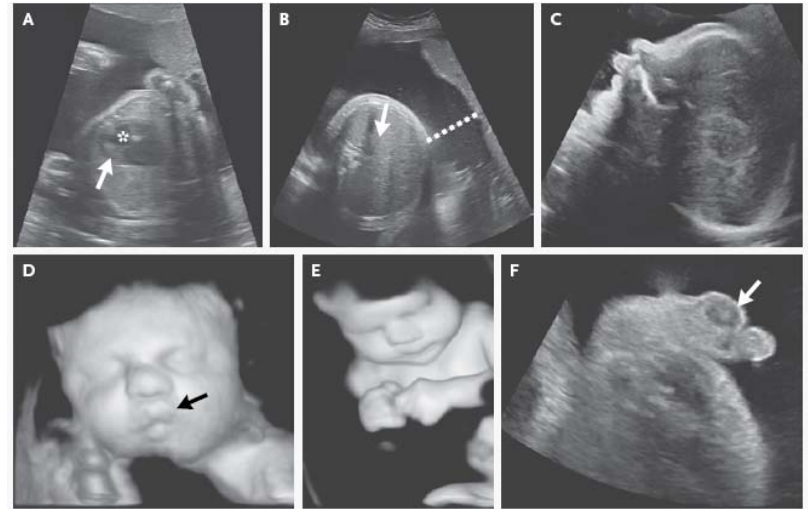
- ✓ En el año 2006, se publicaron mutaciones heterocigotas en el gen MYH3 como causantes del síndrome de Freeman Sheldon.
- ✓ 26 de 28 casos (93%) de pacientes con el diagnóstico clínico de FSS presentaron mutaciones. La mayoría de los casos fueron de novo.

La mas frecuente fue: p.R672H

■ Clínica

- Trastornos en la deglución: sonda nasogástrica(45%) o gastrostomía (17%) .
- Trastornos dentarios y salivación excesiva, debido a la boca pequeña
- Complicaciones respiratorias severas.
- Hipoacusia(30%) , estrabismo(42%)
- Retraso madurativo hasta en el 30%, sin embargo en otras series no se encontró esto.
- Alguna asistencia ortopedica(80%)
- Hipertermia maligna como complicación de la anestesia.
- 10 cirugias mayores en promedio con complicaciones hasta en el 50% de los casos

Clinical Diagnosis by Whole-Genome Sequencing of a Prenatal Sample



Semana 18,8

Polihidramnios
malformaciones ecográficas

Amniocentesis:

Cariotipo:

Translocación Balanceada: 46,XY,t(6;8)(q13;q13)

Array:

NORMAL

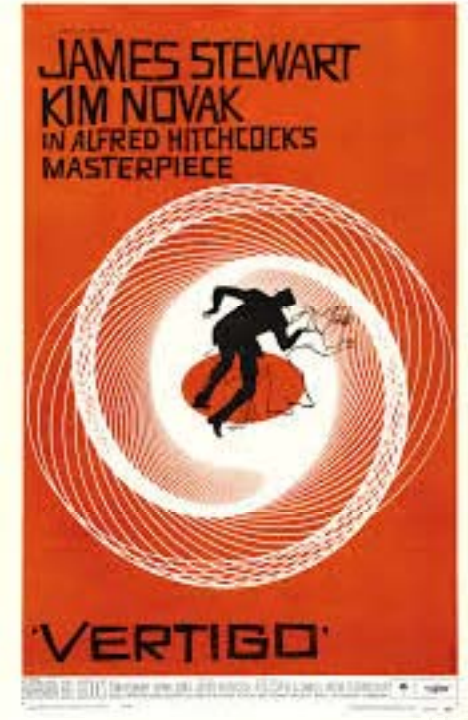
RN

CHARGE (Coloboma del iris, Malformación Cardíaca, Atresia Coanas, RM, Malformación orejas y genitales)

Whole Genome Sequencing Translocación interrumpe CHD7

Secuenciación de exoma completo

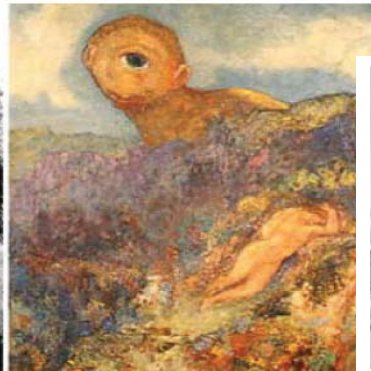
- En la literatura médica, hay muchas variantes que han sido atribuidas falsamente a enfermedad, debido a la confusión entre asociación y causa.
- Los clínicos deben tener en cuenta esta posibilidad ya que las variantes son muchas más cuando múltiples genes se secuencian al mismo tiempo con WES
- ¡Mucho más complicado en diagnóstico prenatal!



Holoprosencefalia

Sabemos que:

- ✓ El diagnóstico ecográfico es relativamente sencillo
- ✓ El pronóstico en general es malo
- ✓ Requiere un cariotipo fetal: T13, 18 y otras
- ✓ **Pero sin diagnóstico etiopatogénico no tenemos riesgo de recurrencia**



Diagnóstico prenatal en Holoprosencefalia

Análisis de 28 casos en relación al diagnóstico etiopatogénico

- **Objetivo :** Evaluar los diagnósticos etiopatogénicos del hallazgo ecográfico prenatal de holoprosencefalia
- Período: 1996 – 2010
- 13.383 estudios de diagnóstico prenatal
 - (CVS y Amniocentesis)

PRENATAL DIAGNOSIS

Prenat Diagn 2011; **31**: 887–891.

Published online 27 June 2011 in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pd.2796

Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases regarding etiopathogenic diagnoses

F. Petracchi*, L. Crespo, C. Michia, L. Igarzabal and E. Gadow

Genetic Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Centro de Educación Médica en Investigaciones Clínicas, CEMIC, Instituto Universitario, Buenos Aires, Argentina

Holoprosencefalia

Diagnósticos etiopatogénicos

Recurrencia muy baja similar a población general

Recurrencia depende del cariotipo parental

Mutaciones de genes AD: depende del status paterno

Recesivas: 25 %

Con cariotipo normal y sin ADN: hasta 20%

Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases regarding etiopathogenic diagnoses

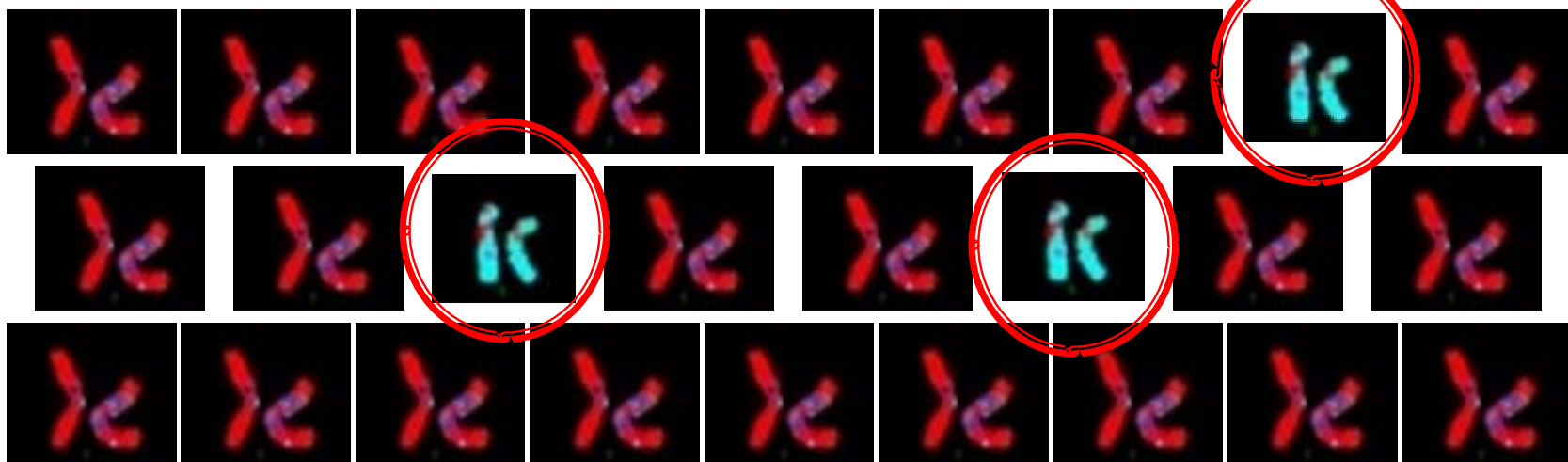
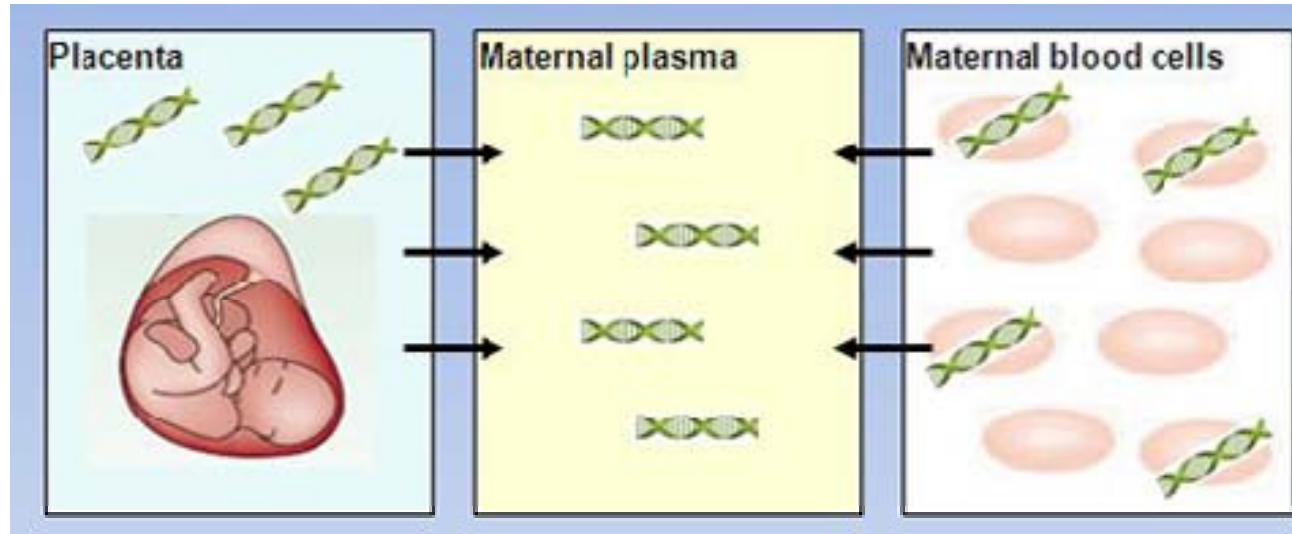
F. Petracchi*, L. Crespo, C. Michia, L. Igarzabal and E. Gadow

Genetic Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Centro de Educación Médica en Investigaciones Clínicas, CEMIC, Instituto Universitario, Buenos Aires, Argentina

Conclusiones

- Nuestra prevalencia fue similar a lo publicado en prenatal (1:415).
- Fue posible realizar diagnóstico en el primer trimestre.
- El hallazgo más frecuente fueron las anomalías de cromosomas
- Un diagnóstico etiopatogénico definitivo pudo encontrarse en un alto número de casos
 - 23/28 casos (82,14 %). Y de esta manera el riesgo de recurrencia.

ADN en SANGRE MATERNA



Solución:NIPT: non invasive prenatal testing

- NEXT GENERATION SEQUENCING
- BIOINFORMÁTICA
- ¿Se acabaron los procedimientos invasivos prenatales?

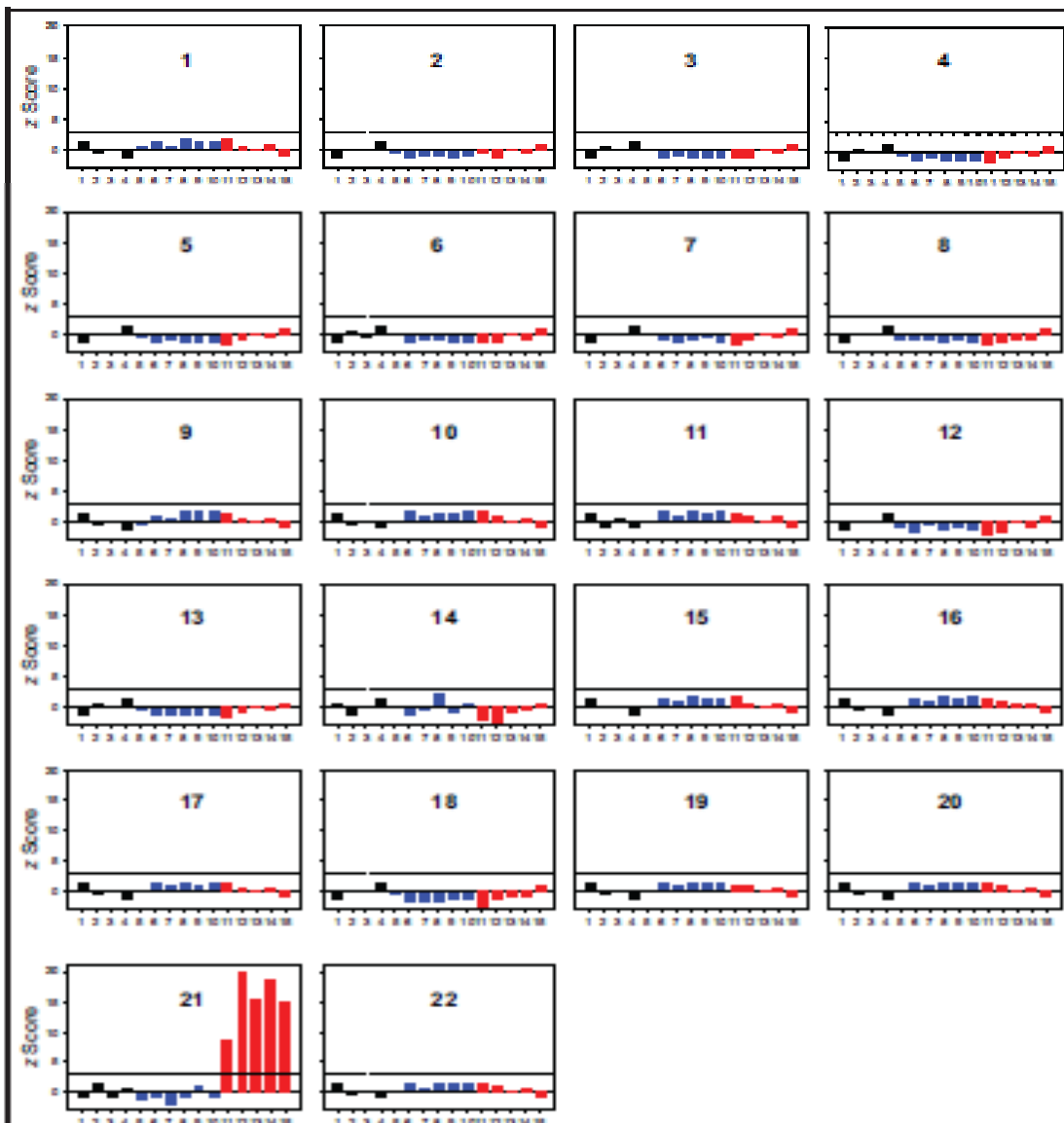


Fig. 1. z Scores for the autosomes (chromosome number indicated by the number within each panel) in the control (cases 1–4, in black), euploid (cases 5–10, in blue), and T21 (cases 11–15, in red) pregnancies. A z score of 3 (dashed line) was used as a cutoff to determine the presence of overrepresentation of sequences from the corresponding chromosome.

Clinical Chemistry 56:3
459–463 (2010)

Maternal Plasma DNA Analysis with Massively Parallel Sequencing by Ligation for Noninvasive Prenatal Diagnostics of Trisomy 21

Rosa W.K. Chiu,^{1,2} Hao Sun,^{1,2} Ranjit Akolekar,³ Christopher Clouser,⁴ Clarence Lee,⁴ Kevin McKernan,⁴ Daixing Zhou,⁴ Kypros H. Nicolaides,³ and Y.M. Dennis Lo^{1,2*}

USOS del ADN fetal en sangre materna

- Es un screening: Tiene Falsos Positivos y negativos
- Validado para T21, 18 y 13.
- La mejor tasa de detección es para T21: + 99%.
- Anomalías de los cromosomas sexuales:
 - Más errores
- No se indica ante un hallazgo ecografico
- Hay plataformas con microdeleciones y hasta con todos los cromosomas:
 - No están validados clínicamente
 - Tienen una tasa de detección desconocida y un VPP muy bajo.

Todos los métodos

| | Detection rate | FPR |
|------------|-------------------|------|
| Trisomy 21 | 590 / 594 (99.5%) | 0.1% |
| Trisomy 18 | 222 / 230 (97%) | 0.1% |
| Trisomy 13 | 30 / 38 (79%) | 0.1% |

Bianchi DW. *Am J Obstet Gynecol* 2012

Palomaki GE. *Genet Med* 2012

Ashor G. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013

NIPT

- “ El principal problema del NIPT en la interpretación es olvidar que las anomalías en las que se hace screening son raras.”
- “Aunque el test tenga una alta sensibilidad y especificidad, un resultado positivo no necesariamente significa un embarazo afectado”.
 - *“Incluso en pacientes con alto riesgo, como una mujer de 35 años, la probabilidad de tener un feto afectado es del 67 % (VPP)”*
 - “En la población general, donde el riesgo de T21 es 1:800, el valor predictivo positivo es menor del 20%”
 - *“En trisomía 13 y 18 que son todavía mas raros, el VPP es aun menor”*

Sección Genética. Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. CEMIC. Instituto Universitario.

Autores: Borthelle M, Matt C, Igarzabal L, Petracchi F.

Introducción

- El test prenatal no invasivo (NIPT) permite el screening de aneuploidías a partir de ADN fetal libre en sangre materna proveniente del trofoblasto.
- Ofrece una sensibilidad y especificidad para la detección de trisomía 21 superior a todos los métodos de screening previos.
- La tasa de falsos positivos reportada en la bibliografía oscila entre 0.05- 0.3%.
- Algunas causas asociadas a errores en el resultado son: "vanishing twin", anomalías cromosómicas maternas, mosaicos maternos, transplante de órganos maternos o baja fracción fetal de ADN.

Caso clínicos

Caso 1: 39 años con screening positivo para trisomía 21. Translucencia nucal (TN) de 1.9, free β hcg normal y PPAP-A baja. Realiza NIPT: alto riesgo para trisomía 21. Scan fetal normal. Amniocentesis: normal: 46 XY y recién nacido(RN): normal

Caso 2: 36 años con NIPT : alto riesgo para 45,X. Ecografía normal TN:1.4 Punción de vellosidades coriónicas(VC): cariotipo y QF-PCR : normal 46,XX. RN: normal

Caso 3: 31 años, NIPT: bajo riesgo, XX . Ecografía: TN aumentada. VC: cultivo de corto plazo: 46,XX, microarray con mosaicismo 45,X/46,XX y cultivo de largo plazo:45,X/46,XX. Semana 14: embarazo detenido.

Caso 4: 24 años NIPT bajo riesgo, XY. Scan fetal 19 semanas : genitales externos femeninos. Se toma nueva muestra para NIPT cuyo resultado fue bajo riesgo, XX.

Conclusiones



- El avance del diagnóstico genético es casi como una revolución industrial.
- Dentro de las causas de enfermedades, la posibilidad de un diagnóstico genético está aumentando, debido a la mejora en la validez analítica.
- Las clasificaciones de las enfermedades se modifican.
- Vamos por las multifactoriales y la predisposición genética.
- ¿La clínica sigue siendo soberana?