

## Recomanació

Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic  
Secció de Cribatge Prenatal d'Aneuploïdies<sup>1</sup>

### Diagnòstic prenatal d'anomalies cromosòmiques

*Preparat per:*

*Aurora Sánchez Díaz, Anna Soler Casas, Elena Casals Font*

Servei de Bioquímica i Genètica Molecular (Centre de Diagnòstic Biomèdic),  
Hospital Clínic, Barcelona

#### Introducció

El diagnòstic prenatal citogenètic es va iniciar a partir del fet reconegut que les anomalies cromosòmiques són una causa important de morbiditat i mortalitat fetal (1). L'amniocentesi i la biòpsia corial són els procediments més emprats arreu, però tot i l'experiència acumulada, són procediments invasius que comporten un risc de pèrdua fetal, actualment avaluat entre un 0,5 i un 1 % (2). Aquest fet suposa que el diagnòstic prenatal no té una aplicació universal, sinó que cal establir uns criteris de selecció de les gestants amb més risc d'anomalia, per tal que el balanç benefici/risc sigui favorable.

El diagnòstic prenatal citogenètic a Catalunya es va normalitzar l'any 1998 amb la Instrucció 01/98 del Servei Català de la Salut (d'ara endavant SCS)

«Implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya» (3), que facilitava l'accés al cribratge del segon trimestre a totes les dones gestants residents a Catalunya, i la realització del cariotip fetal a les gestants seleccionades mitjançant l'amniocentesi. Deu anys més tard el mateix SCS va implantar el cribratge del primer trimestre (4), amb la qual cosa el cariotip fetal es podia tenir molt abans a partir de la biòpsia corial.

<sup>1</sup> Membres de la Secció de Cribatge Prenatal d'Aneuploïdies durant la preparació d'aquest document: M. Alsina Donadeu, A. Alumà Trullas, C. Aulesa Martínez, E. Casals Font (presidenta), D. Cabrero Olivan, A. Esquerda Serrano, I. Llovet Lombarte, E. Martínez Verdura, J. Minchinela Girona, J. Mora Brugués, R. Navarro Badal, C. Peña, N. Serrat Orús.

El cariotip convencional és l'eina bàsica del diagnòstic citogenètic prenatal: dóna informació de tots els cromosomes, és a dir de tot el genoma, amb capacitat de detecció tant de desequilibris superiors a 5 Mb com de reorganitzacions equilibrades.

Actualment es disposa de mètodes de citogenètica molecular, basats en les micromatrius (*microarrays* en anglès), que tenen una capacitat de detecció de desequilibris molt superior al cariotip (< 1 Mb) però que no permeten detectar reorganitzacions equilibrades ni poliploidies. D'altra banda, atès que el diagnòstic citogenètic clàssic comporta un temps d'espera dels resultats, s'han desenvolupat mètodes ràpids de les anomalies cromosòmiques més freqüents, el més estès dels quals és la reacció en cadena per la polimerasa quantitativa fluorescent o QF-PCR (acrònim de l'anglès *quantitative fluorescence polymerase chain reaction*). En relació amb el cariotip, n'avança un resultat parcial (diagnòstic de les trisomies 21, 18, 13 i les aneuploidies sexuals), que s'obté en un o dos dies.

Darrerament s'estan desenvolupant mètodes no invasius pel diagnòstic de les aneuploidies més freqüents, mitjançant l'estudi del DNA fetal lliure circulat en la sang materna. De moment té una capacitat de detecció de la trisomia 21 del 98 %, amb un 0,5 % de falsos positius (5), i per tant és un mètode de cribatge que necessita la comprovació dels resultats patològics mitjançant un procediment invasiu.

A fi d'optimitzar els recursos en el context actual de la sanitat pública, s'hauria de plantejar una estratègia de diagnòstic prenatal citogenètic que permeti el més ampli poder diagnòstic amb el menor risc de pèrdua fetal i amb un cost raonable.

## Recomanacions

Tenint en compte les consideracions esmentades anteriorment, es proposa la següent estratègia:

1. Distribució de les gestants en un dels dos grups: població de risc (gestants amb indicació directa de procediment invasiu per risc elevat) o població general.
  - En els casos positius (risc  $\geq 1/250$ ): es recomana dur a terme un procediment invasiu (biòpsia corial/amniocentesi).
    - Si es realitza una biòpsia corial: es recomana dur a terme un cariotip del cultiu curt de vellositats (o QF-PCR) <sup>2</sup> més un cariotip del cultiu llarg.
    - Si es realitza una amniocentesi: es recomana dur a terme un QF-PCR més un cariotip.
3. Gestants de risc elevat per una aneuploidia anterior.
  - Es recomana optar per fer un cribatge previ o passar directament a un procediment invasiu.
    - Si es realitza una biòpsia corial: es recomana dur a terme un cariotip del cultiu curt de vellositats (o QF-PCR) <sup>2</sup> més un cariotip del cultiu llarg.

---

<sup>2</sup> El cultiu curt dóna informació exclusivament fetal de tots els cromosomes (alteracions numèriques i estructurals). En cas de no disposar de la tècnica de cultiu curt, es pot obtenir una informació parcial del cariotip (aneuploidies clàssiques) mitjançant QF-PCR.

---

- Si es realitza una amniocentesi: es recomana dur a terme un QF-PCR més un cariotip.
4. Gestants de risc elevat per una reorganització cromosòmica equilibrada en el progenitor.
- Es recomana dur a terme directament un procediment invasiu.
    - Si es realitza una biòpsia corial: es recomana dur a terme un cariotip del cultiu curt de vellositats (o QF-PCR) <sup>2</sup> més un cariotip del cultiu llarg.
    - Si es realitza una amniocentesi: es recomana dur a terme un QF-PCR més un cariotip.
  - En cas de *translocació robertsoniana amb implicació del cromosoma 21* es podria plantejar un diagnòstic no invasiu en la sang materna.
5. Gestants de risc elevat per detecció ecogràfica de malformacions fetals.
- Es recomana dur a terme directament a un procediment invasiu (biòpsia corial, amniocentesi o cordocentesi).
  - Es recomana realitzar una QF-PCR per detectar les aneuploidies més freqüents i mantenir un cultiu de reserva.
    - En cas positiu, estudiar el cariotip per descartar les reorganitzacions cromosòmiques.
    - En cas negatiu, realitzar un estudi per micromatriu. Si el resultat de la micromatriu és anòmal, és important realitzar el cariotip (o hibridació *in situ* fluorescent, FISH, acrònim de l'anglès *fluorescence in situ hybridization*) per esbrinar

el mecanisme implicat i establir el risc de recurrència.

### Recomanació addicional

És imprescindible el consell genètic abans i després de qualsevol procediment.

### Reflexió final

Quant al diagnòstic no invasiu en la sang materna, el fet que tingui un cost elevat i que encara no es pugui considerar totalment diagnòstic fa impossible actualment la seva aplicació universal. En un futur podria substituir l'actual cribratge.

### Bibliografia

1. Hook EB. Chromosome abnormalities: prevalence, risk and recurrence. A: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, dirs. Prenatal Diagnosis and Screening. Edimburg: Churchill Livingstone, 1992. p. 351-92.
2. Borrell A, Fortuny A, Lazaro L, Costa D, Seres A, Pappa S, Soler A. First-trimester transcervical chorionic villus sampling by biopsy forceps versus mid-trimester amniocentesis: a randomized controlled trial project. *Prenat Diagn* 1999;19:1138-42.
3. Servei Català de la Salut. Instrucció 01/98. Implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya.
4. Servei Català de la Salut. Instrucció 07/2008. Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya. <[http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home/%20Canal%20Salut/Professionals/Temes\\_de\\_salut/Salut\\_maternoinfantil/normativa/instruccio\\_07-2008.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home/%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Salut_maternoinfantil/normativa/instruccio_07-2008.pdf)>(accés: 2013-09-26).
5. Morain S, Greene MF, Mello MM. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med* 2013;369:499-501.