

Diagnóstico prenatal de cromosomopatías

MSc. Dr. Davide Casagrandi Casanova

Hospital "Ramón González Coro"

Instituto Superior de Ciencias Médicas-Habana

Julio 2005

Diagnóstico prenatal de cromosomopatías

Contenido

Etiología y epidemiología de las cromosomopatías

Métodos para el pesquise de aneuploidías

Procedimientos para el diagnóstico prenatal

Técnicas empleadas para el estudio de cromosomas

Diagnóstico no invasivo de aneuploidías

Diagnóstico genético pre-implantación

Clasificación de las anomalías cromosómicas

A. Numéricas

1. Poliploidías: Las células contienen múltiplos del número haploide: Triploidías (69), Tetraploidías (92)
2. Aneuploidías: Pérdida o ganancia de uno o más cromosomas. Incluye monosomías, trisomías, tetrasomías.

B. Estructurales: Translocaciones, Deleciones, Inversiones, Inserciones, Anillos, Isocromosomas.

C. Líneas celulares diferentes: Mosaicismo, Quimerismo.

Etiología de las aneuploidías

- La mayoría de los casos se debe a la no separación de los cromosomas homólogos durante la meiosis (**no-disyunción**).
- Casi todos los casos de no-disyunción ocurren durante la **primera división meiótica** en la ovogénesis.
- **La edad materna avanzada predispone a la no-disyunción**, puesto que los ovocitos permanecen inactivos en la primera división meiótica desde la vida embrionaria hasta días antes de la ovulación.
- La latencia prolongada pudiera favorecer anomalías en la formación del huso mitótico, con la consiguiente no-disyunción.

Epidemiología de las aneuploidías

- Las aneuploidías más frecuentes son:
 - Autosómicas: Trisomía 21, 13, 18, 16, 22.
 - Sexuales: S. de Turner (45,XO), S. de Klinefelter (47,XXY)
- Aproximadamente el 50% de los abortos espontáneos precoces se debe a cromosomopatías. Están presentes solamente en el 1% de los nacimientos a término.
- El riesgo de aneuploidías se incrementa con la edad materna.
- Las cromosomopatías estudiadas en protocolos de diagnóstico prenatal son las que afectan los autosomas 21, 18, 13 y los cromosomas sexuales.

Genética del Síndrome de Down

- Fórmula cromosómica:

95%: Trisomía 21 (47, XY, +21)

4%: Translocación (46, XY, rob (14,21)+21)

∠1%: Mosaicismo (46,XY / 47,XY,+21)

- El 90% de los casos se debe a no-disyunción durante la primera división meiótica durante la ovogénesis. Menos del 10% de los casos se debe a errores paternos (Meiosis II).
- El principal riesgo identificado hasta el momento es la edad materna avanzada.

Pesquisaje de aneuploidías: Consideraciones generales

- Un método de pesquisaje debería identificar mujeres con elevado riesgo de tener un feto con aneuploidía.
- El pesquisaje se realiza con el **objetivo de identificar la proporción de pacientes que se beneficiarían con la realización de una prueba diagnóstica.**
- La prueba diagnóstica se ofrecería entonces cuando el riesgo de aneuploidía es superior a los riesgos de pérdida de embarazo inherentes al procedimiento.

Pesquisaje de aneuploidías:

Métodos

- Edad materna
- Marcadores bioquímicos en suero materno
 - Segundo trimestre: AFP, HGC, Estriol, Inhibina A.
 - Primer trimestre: HGC, PAPP-A
- Marcadores ecográficos
 - Primer trimestre : Translucencia nuchal
 - Segundo trimestre: Marcadores blandos de aneuploidías
- Combinación de los anteriores

Edad materna y riesgo de aneuploidías

- El riesgo de Síndrome de Down se incrementa al aumentar la edad materna.

<u>Edad</u>	<u>Riesgo</u>
20-24 años	1/1400
30 años	1/900
35 años	1/270
40 años	1/100
45 años	1/25

- Empleando solamente este método se alcanza una tasa de detección de $\approx 30\%$.

Marcadores bioquímicos y riesgo de aneuploidías.

<u>Marcador</u>	<u>Patrón Anormal</u>
AFP	↓
Estriol	↓
HCG	↑
Inhibina A	↑
PAPP-A	↓

• Tasas de detección con 5% de falsos positivos:

AFP + HCG (doble test) 50%

AFP + HCG + Estriol (triple test) 60%

AFP + HCG + Estriol + Inh.(Test quádruple) 70%

Marcadores bioquímicos y riesgo de aneuploidías (II)

- Marcadores bioquímicos: primer trimestre vs. segundo trimestre.
- **La asociación con otros métodos** (p.ej. Edad materna, marcadores ecográficos) incrementa la sensibilidad y **las tasas de detección**.
- Factores que afectan la interpretación:
 - Embarazo múltiple
 - Amenaza de aborto
 - Peso materno
 - Diabetes mellitus
 - Tabaquismo

Translucencia Nucal en el pesquisaje de aneuploidías

- La TN se refiere al grosor de la zona translúcida observada entre la piel y los tejidos blandos en el cuello del feto.
- La aparición de la TN es un fenómeno transitorio. El período óptimo para su identificación son las semanas 11-12.
- El incremento de la TN ($\uparrow 95p$) se asocia con un riesgo incrementado de aneuploidías, fundamentalmente Síndrome de Down. También se asocia con: anomalías cardiovasculares, hernia diafragmática, displasias esqueléticas y ciertos síndromes genéticos.
- **Asociado con la edad materna**, se alcanza tasa de detección $\approx 80\%$
- Conducta: Cariotipo fetal.



Hospital Gonzalez Coro ID:1 trimestre
OB Nombre:alf

CxSEG:27 D 2003-01-28
C3-6 14:57:57

[B] 1/6.0cm
A63 P100 RD59
MB:Des PC:Int

4.0

[Distancia B]

+D 0.14cm



trans. nucal



Marcadores sonográficos de aneuploidías en el II trimestre: consideraciones generales

- Algunas “anomalías” menores o “**marcadores**” se **asocian con un mayor riesgo de aneuploidías**; aunque pueden estar presentes en fetos normales o ausentes en fetos trisómicos.
- **Un marcador sonográfico no siempre es una malformación**, aunque algunas malformaciones pueden ser usadas como marcadores (hernia diafragmática, atresia duodenal).
- Estos marcadores sonográficos **pueden verse hasta en el 5% de los fetos normales** (variantes normales).

Algunos marcadores sonográficos de aneuploidías en el II trimestre

<u>Marcador</u>	<u>Asociaciones</u>	<u>Cariotipo</u>
•Ecogenicidad intestinal	T. 21, Infección CMV, F.Q., CIUR	Si
•Pliegue nucal	T. 21, Hydrops.	Si
•Dilatación P.C.	T. 21	No (*)
•Atresia duodenal	T. 21	No (*)
•Quiste plexo coroide	T. 18, T.21.	No (*)

(*) Debe re-evaluarse el riesgo antes de determinar si se procede o no al diagnóstico prenatal

Diagnóstico prenatal de aneuploidías

- **Diagnóstico:** Estudio de cromosomas en las células fetales
- **Procedimientos invasivos** para obtención de las células:
 - Biopsia de vellosidades coriales
 - Amniocentesis
 - Cordocentesis

Biopsia de vellosidades coriales

- Generalmente se realiza entre las 11 y 14 semanas
- Puede realizarse por vía transcervical o transabdominal
- Las principales indicaciones incluyen:
 - Diagnóstico prenatal de aneuploidías
 - Diagnóstico de enfermedades monogénicas
 - Diagnóstico previo a la reducción fetal en embarazos múltiples.

Biopsia de vellosidades coriales (II)

- Desventajas:

- Mayor tasa de pérdida de embarazo (1-2%)
- Alta incidencia de mosaicismo confinado a la placenta
- Se requiere mayor preparación y entrenamiento del personal

- Ventajas:

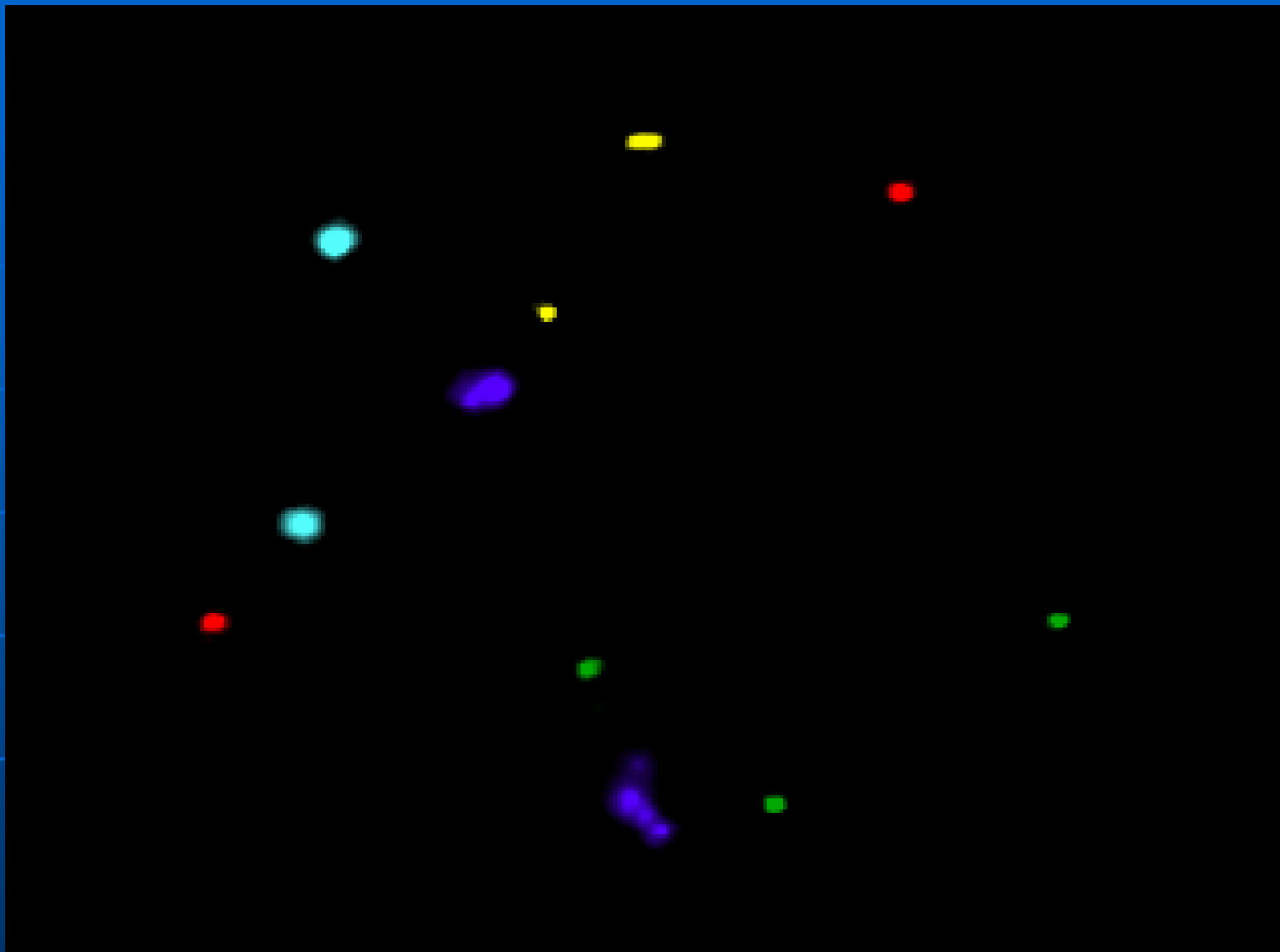
- Interrupción mas precoz de la gestación
- Se obtiene mayor cantidad de material nuclear
- En caso de obtenerse un resultado dudoso, puede indicarse amniocentesis posteriormente.

Técnicas para el estudio de cromosomas: cariotipo

- Un cariotipo muestra los cromosomas de una célula, agrupados en pares y ordenados en orden decreciente de tamaño.
- La preparación de un cariotipo incluye los siguientes pasos:
 - Obtención de las células (amniocitos, cel. trofoblásticas)
 - Cultivo de las células
 - Tratamiento con sustancias que detienen la mitosis en la metafase.
 - Ordenamiento de los cromosomas de acuerdo al tamaño y tinción.

Técnicas para el estudio de cromosomas: hibridación *in situ* fluorescente (FISH)

- **Técnica** de citogenética molecular **para enumerar cromosomas** empleando sondas (probes) fluorescentes que se unen a un determinado segmento de los cromosomas.
- **El número de señales fluorescentes** indica el **número de cromosomas** presentes.
- Puede usarse para estudiar cromosomas durante la interfase. **No requiere cultivo de células.** Los resultados se obtienen en 24-48 horas.



47, XY, + 21

13 rojo; 16 aqua; 18 azul; 21 verde; 22 amarillo

Indicaciones del diagnóstico prenatal citogenético

- Edad materna avanzada
- Hijo previo con cromosomopatía
- Historia familiar de cromosomopatía
- Historia familiar de malformaciones congénitas
- Anomalías identificadas durante la gestación (ej. Marcadores sonográficos)

Diagnóstico prenatal no invasivo: Células fetales en sangre materna

- Existen evidencias de que **células fetales alcanzan la circulación materna** desde el primer trimestre de la gestación.
- Se han detectado: células trofoblásticas, linfocitos, eritrocitos.
- **Las más empleadas son los eritrocitos** porque:
 - Son las primeras en aparecer en circulación materna
 - Se encuentran en mayor cantidad en sangre materna
 - Más fáciles de aislar

Diagnóstico prenatal no invasivo: Células fetales en sangre materna (II)

- Con la aplicación de FISH se pueden diagnosticar las principales aneuploidías en poco tiempo.
- El número de células aisladas es mayor en gestaciones con aneuploidías: **pudiera emplearse como método de pesquisaje.**

Sitar *et al*, Obstet Gynecol Surv, 2005.

Christensen *et al*, Fetal Diagn Ther, 2005

Hahn *et al*, Placenta, 2005

Diagnóstico prenatal no invasivo: Células fetales en cérvix uterino

- Pueden aislarse células trofoblásticas en el canal cervical entre las 7 y las 13 semanas.
- Las células pueden obtenerse mediante aspiración o cepillado cervical.
- Puede emplearse la FISH para la identificación de las aneuploidías más frecuentes.

Katz-Jaffe *et al*, BJOG, 2005.

Cioni *et al*, Prenat Diagn, 2005.

Fegin *et al*, Prenat Diagn, 2005.

Diagnóstico genético pre-implantación

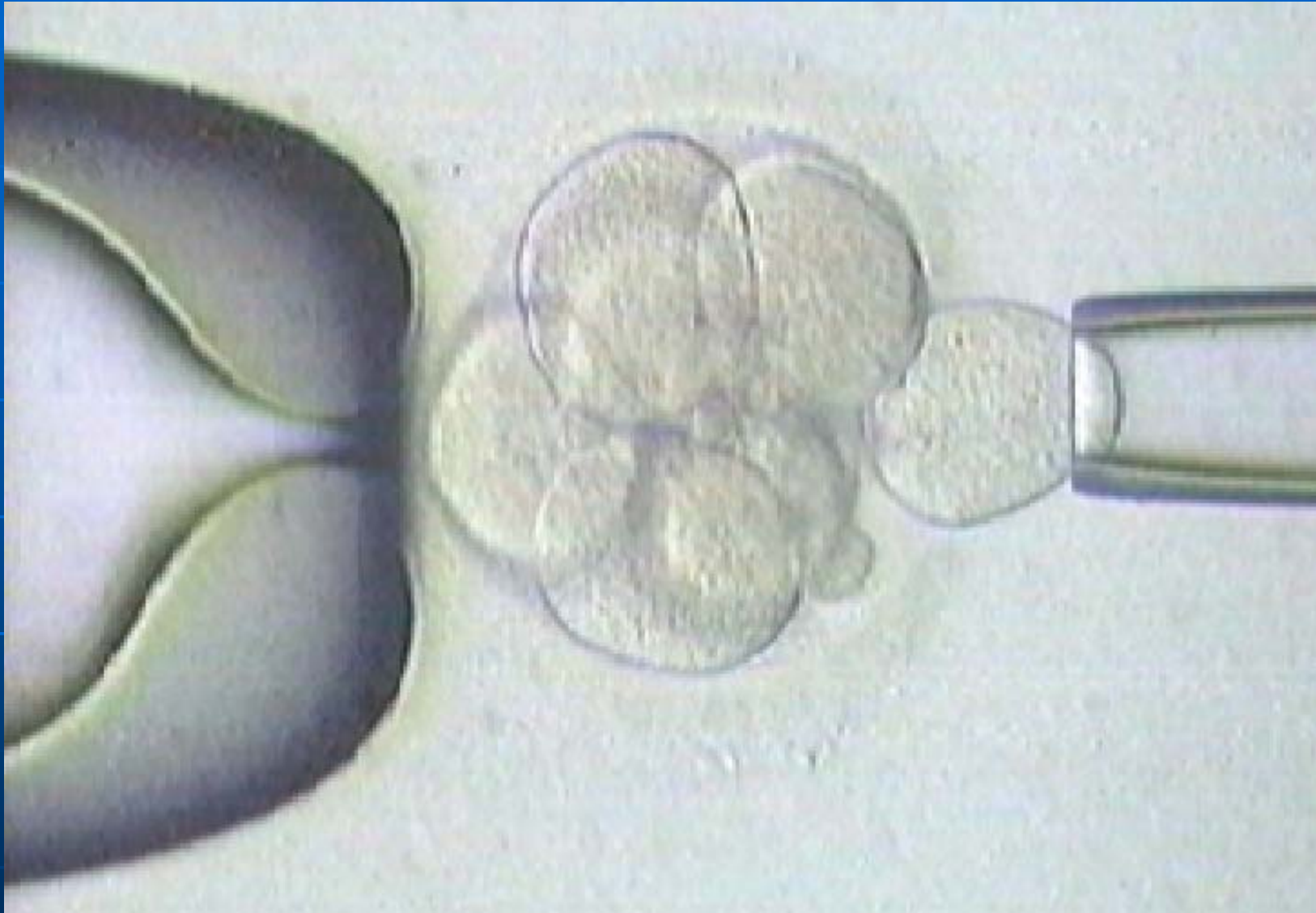
Obtención de embriones
mediante F.I.V.



Diagnóstico genético en 1-2
células de cada embrión



Transferencia al útero de
los embriones no afectados



Diagnóstico genético pre-implantación (II)

- La gestación comienza conociéndose que el embrión está libre de una determinada afección.
- El diagnóstico prenatal durante la gestación es innecesario en estos casos.
- Se elimina la necesidad de interrupción de el embarazo.
- Las principales indicaciones incluyen:
 - Diagnóstico de anomalías cromosómicas
 - Pérdida recurrente de embarazos.
 - Determinación del sexo del embrión
 - Diagnóstico de enfermedades monogénicas

Diagnóstico prenatal de cromosomopatías: conclusiones

- Incluye dos pasos fundamentales: identificación de gestantes con riesgo y la aplicación de la prueba diagnóstica.
- Existen diferentes métodos de pesquiasje. La asociación de ellos incrementa las tasas de detección.
- Las pruebas diagnósticas deben emplearse cuando el riesgo de aneuploidías sea superior a los riesgos inherentes al proceder.
- Existen nuevas técnicas no invasivas de diagnóstico prenatal, aún en fase de investigación.