

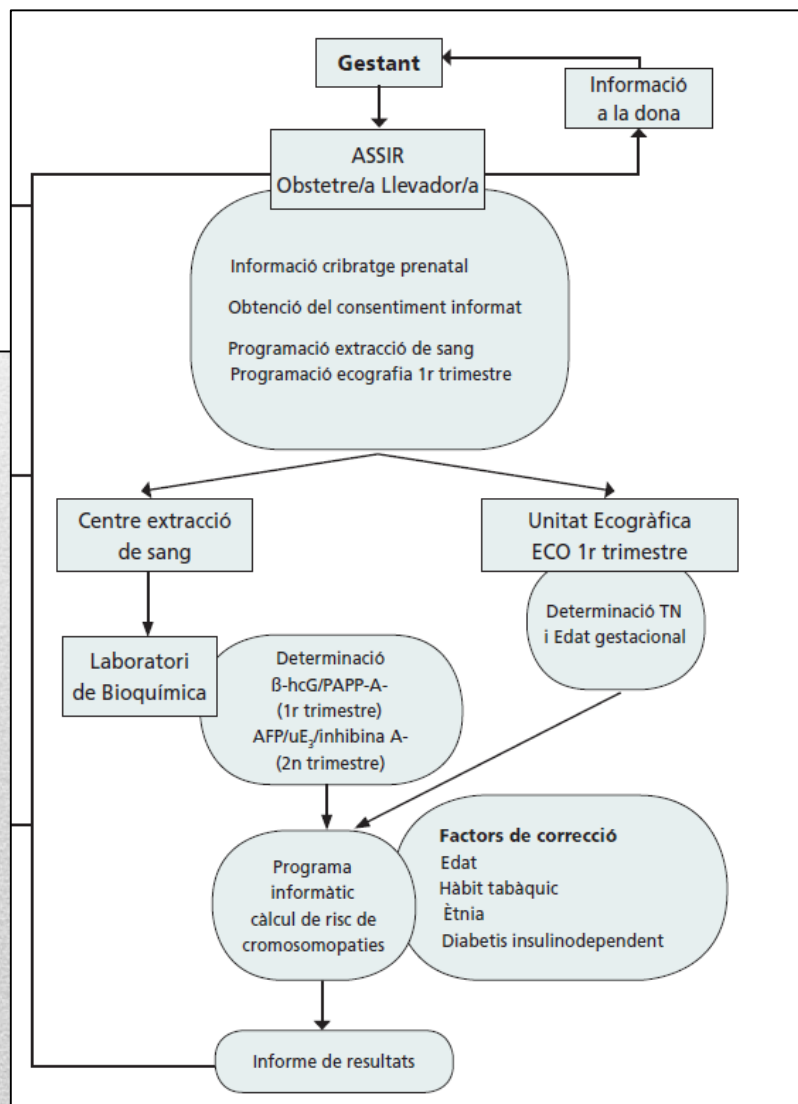
Novetats en el protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites

Antoni Borrell
Hospital Clínic Barcelona

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



Cribratge combinat del primer trimestre



Recomanacions clau I



1. A totes les dones se les ha d'oferir el **cribratge del primer trimestre**:

- Setmanes 8-13,6: extracció de sang per a la determinació de f β -hCG¹ i PAPP-A.²
- Setmanes 11,2-13,6: realització de l'ecografia per datar l'edat gestacional i mesurar la translucidesa nual.

FR B

FR B

2. S'ha de fer un càlcul del risc (a terme) d'anomalia cromosòmica d'acord amb els marcadors anteriors:

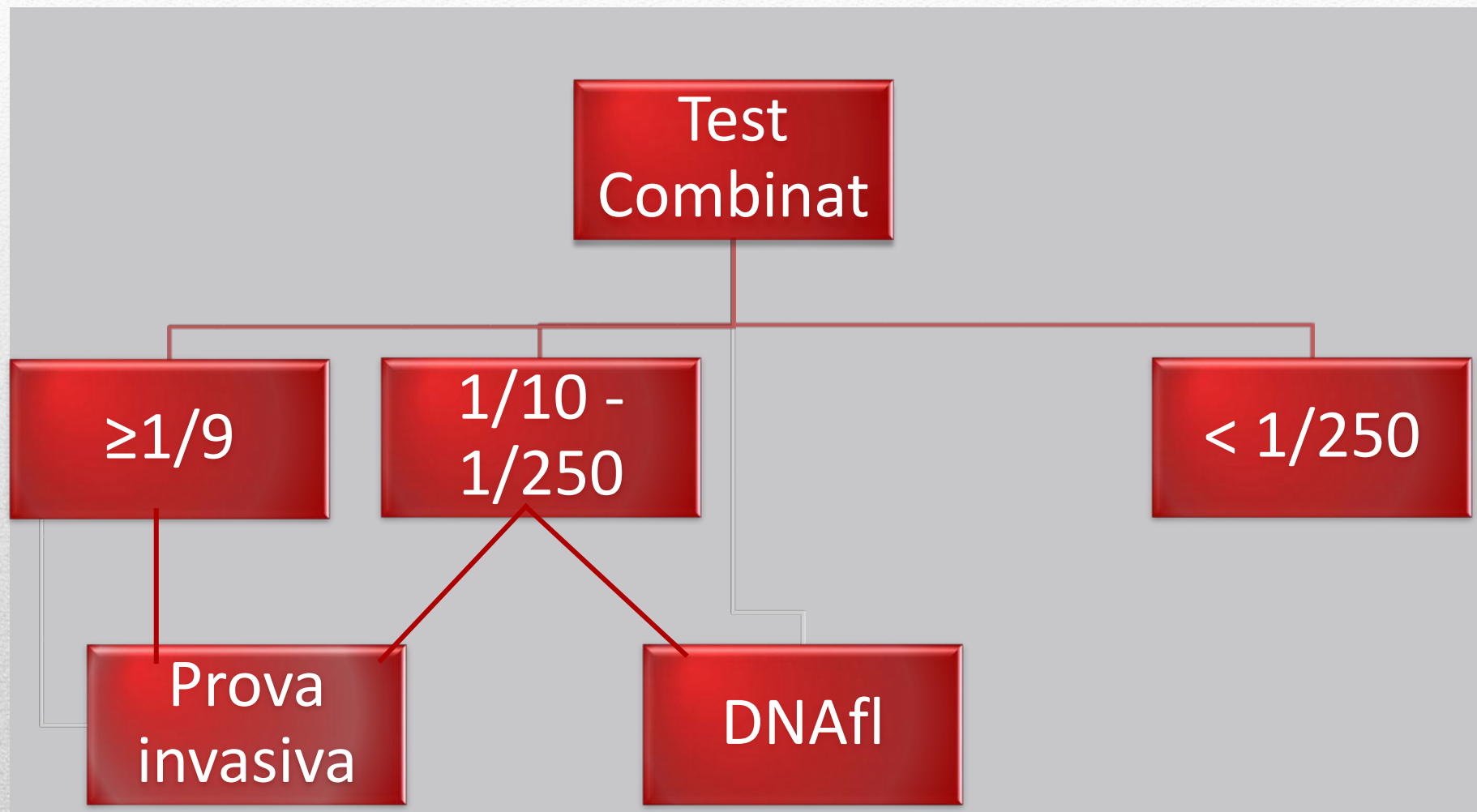
- **Risc molt alt** (1/2-1/9): s'ha d'oferir **una prova invasiva directament** per determinar el cariotip fetal per micromatrius. FR A
- **Risc alt** (entre 1/10 i 1/250): la dona **pot triar l'opció a) o b)**:
 - a) **Determinació del DNA fetal** en sang materna com a primer pas, i en cas que doni positiu cal confirmació en un segon pas mitjançant una prova invasiva, QF-PCR i cariotip convencional.
 - b) **Realització d'una prova invasiva directament** per estudiar els cromosomes 21, 18 i 13 a partir d'una mostra de vellositats coriòniques o líquid amniòtic, també mitjançant QF-PCR i cariotip convencional.
- **Risc intermedi** (entre 1/251 i 1/1100): s'ha d'oferir la **determinació del DNA fetal** en sang materna, amb la confirmació diagnòstica posterior en cas positiu mitjançant una prova invasiva i tècniques de QF-PCR i cariotip convencional.
- **Risc baix** (inferior a 1/1100): es fa un control normal de l'embaràs.

Cribratge Contingent de 4 branques en Fase 2



Test
Combinat

Cribatge Secundari en Fase 1



Distribució de riscos de T21 a Catalunya (2016)

Risc T21	Total	T21	T18-13	Altres	Euploides
>1/10	222 (0.6%)	94 (85%)	30 (88%)	12	78 (0.2%)
1/10-1/250	1200 (3.0%)	10 (9%)	-	-	1190 (3.0%)
1/251-1/1100	3364 (8.4%)	5 (4.5%)	2 (6%)	-	3357 (8.5%)
<1/1100	35053 (88%)	2 (1.8%)	2 (6%)	-	35049 (88%)
<i>Total</i>	<i>39839</i>	<i>111</i>	<i>34</i>	<i>12</i>	<i>39674</i>

Distribució de riscos de T21 a Catalunya (2016)

Risc T21	Total	T21	T18-13	Altres	Euploides
>1/10	222 (0.6%)	94 (85%)	30 (88%)	12	78 (0.2%)
1/10-1/250	1200 (3.0%)	10 (9%)	-	-	1190 (3.0%)
1/251-1/1100	3364 (8.4%)	5 (4.5%)	2 (6%)	-	3357 (8.5%)
<1/1100	35053 (88%)	2 (1.8%)	2 (6%)	-	35049 (88%)
<i>Total</i>	<i>39839</i>	<i>111</i>	<i>34</i>	<i>12</i>	<i>39674</i>

Distribució de riscos de T21: Fase 1

Risc T21	N	T21	T18-13	Altres	Euploides
>1/250	1422 (3.6%)	104 (94%)	30 (88%)	12	1268 (3.2%)
1/251-1/1100	3364 (8.4%)	5 (4.5%)	2 (6%)	-	3357 (8.5%)
<1/1100	35053 (88%)	2 (1.8%)	2 (6%)	-	35049 (88%)
<i>Total</i>	<i>39839</i>	<i>111</i>	<i>34</i>	<i>12</i>	<i>39674</i>

Distribució de riscos de T21: Fase 2

Risc T21	N	T21	T18-13	Altres	Euploides
>1/1100	4786 (12%)	109 (98%)	32 (94%)	12	4625 (12%)
<1/1100	35053 (88%)	2 (1.8%)	2 (6%)	-	35049 (88%)
<i>Total</i>	39839	111	34	12	39674

Cribratge bioquímic del segon trimestre



Recomanacions clau II



3. A les dones que accedeixin a la consulta més tard de la setmana 14 se'ls ha d'oferir **participar en el cribatge del segon trimestre:**

- Extracció de sang per a la determinació de: $\text{f}\beta\text{-hCG}$, AFP^3 , uE3^4 i inhibina A

FR B

4. S'ha de fer un càlcul del risc d'anomalia cromosòmica d'acord amb els marcadors anteriors:

- **Risc molt alt** (entre 1/2 i 1/9): s'ha d'oferir **una prova invasiva directament** per determinar el cariotip fetal per micromatrius de DNA.
- **Risc alt** (entre 1/10 i 1/250): la dona **pot triar l'opció a) o b)**:
 - a) **Determinació del DNA fetal** en sang materna com a primer pas, i en cas que doni positiu fer la confirmació en un segon pas mitjançant prova invasiva, QF-PCR i cariotip convencional.
 - b) **Realització d'una prova invasiva directament** per estudiar els cromosomes 21, 18 i 13 a partir d'una mostra de vellositats coriòniques o líquid amniòtic, també mitjançant QF-PCR i cariotip convencional.
- **Risc intermedi** (entre 1/251 i 1/1100): s'ha d'oferir la **determinació del DNA fetal** en sang materna, amb la confirmació diagnòstica posterior en cas positiu mitjançant una prova invasiva i tècniques de QF-PCR i cariotip convencional.
- **Risc baix** (Inferior a 1/1100): es fa un control de l'embaràs normal

FR A

5. **A totes les dones**, a la setmana 19-22, se'ls ha de fer una ecografia morfològica que inclou el cribatge d'anomalies congènites del tub neural.

FR A

Cribratge d'aneuploïdies mitjançant l'estudi del DNA fetal lliure



3.3 Indicacions de la prova del DNA lliure

S'ofereix la prova del DNA lliure en els següents grups de risc obtinguts en el cribratge combinat bioquímico-ecogràfic del primer trimestre, o alternativament en el segon trimestre, s'ha d'oferir la prova del DNA lliure, segons l'esquema següent:

- **Risc alt** (entre 1/10 i 1/250): es podrà triar entre la determinació de DNA lliure i posterior confirmació diagnòstica en cas positiu, amb tècniques de QF-PCR i cariotip convencional o bé la realització directa d'una QF-PCR i cariotip convencional en líquid amniòtic (LA) o una mostra de vellositats corials (VC).
- **Risc intermedi** (entre 1/251 i 1/1100): s'ofereix la possibilitat de determinar el DNA fetal i la confirmació diagnòstica posterior en cas positiu, amb tècniques de QF-PCR i cariotip convencional a partir d'una mostra de la LA o VC.

La implementació d'aquesta prova s'ha de fer de manera progressiva, d'acord amb les instruccions del Servei Català de la Salut, de manera que en una primera fase s'incorporarà la determinació del DNA fetal de manera opcional per a les dones que presentin un risc entre 1/10 i 1/250.

Procés de sol.licitud del DNAfi

1. Explicació verbal de les 2 opcions i fulletó
2. Consentiment informat específic
3. Sol.licitud específica amb dades requerides
4. Programació per un dia de la setmana (dilluns)
5. Temps de resposta 10 dies

QUÈ ÉS LA PROVA DE L'ADN FETAL EN SANG MATERNA?

Consisteix en una anàlisi de sang (grava no invasiva) per a detectar les anomalies de les cèl·lules de les cèl·lules de la teva sang. És una prova totalment voluntària.

QUÈ POTS FER SI EL CIRIBRATGE BIODIAGNÒSTIC T'HA SORTIT DE RISC ALT PER ANOMALIES CROMOSÒMIQUES?

*No et significa una probabilitat alta de que el teu fill tingui una anomalia cromosòmica.

POTS TRIAR ENTRE DUES OPCIONS:

1. PROVA D'ADN FETAL EN LA TEVA SANG
2. PROVA D'ADN FETAL EN UN FLUÏD AMNÍOTIC
3. PROVA INVASIVA: AMNIOCENTESI O CORDONOCENTESI

Avantatges de la prova de facta fetal en sang materna

Aquesta prova detecta el 99,7% dels fetus afectats per Síndrome de Down, el 97,4% dels fetus afectats per Síndrome d'Edward.

Si el resultat d'aquesta anàlisi de sang és negatiu, la no hauria de fer-te cap més prova i podries continuar amb el seguiment de les anàlisis amb normalitat.

Inconvenients de la prova de l'adn fetal en sang materna

No és una prova diagnòstica, per tant si el resultat d'aquesta anàlisi és positiu, hauràs de continuar amb el seguiment de les anàlisis amb normalitat.

Avantatges de la prova Invasiva

Consisteix en una prova diagnòstica. Ara és més fàcil i més segura de fer-se que abans. És una prova més segura que abans.

Inconvenients de la prova Invasiva

Les intervencions amb la cèl·lula podem provocar un avortament com a efecte no desitjat. En alguns casos podem provocar que el fetus tingui anomalies cromosòmiques. A Catalunya hi ha un 0,1% de risc de que el fetus tingui una anomalia cromosòmica.

Quina diferència hi ha entre anàlisis cromosòmica i cromosòmica?

Les anàlisis cromosòmiques són tests que detecten anomalies que es troben en el moment del naixement. A Catalunya hi ha un 0,1% de risc de que el fetus tingui una anomalia cromosòmica.

Què són les anomalies cromosòmiques?

Les anomalies cromosòmiques són tests que detecten anomalies que es troben en el moment del naixement. A Catalunya hi ha un 0,1% de risc de que el fetus tingui una anomalia cromosòmica.

Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Generalitat de Catalunya Agència de Salut Pública de Catalunya

Consentiment informat per a la prova de DNA fetal lliure en sang materna

_____ (nom i cognoms), de _____ anys d'edat, amb el DNI _____ i amb domicili a _____ _____ (nom i cognoms), amb el DNI _____ en qualitat de _____ (pare/mare/tutor legal)

DECLARO

He llegit i se m'ha explicat el full informatiu sobre la prova de DNA fetal lliure en sang materna i l'entenc.

He tingut la oportunitat de fer les preguntes que he considerat necessàries i aquestes han sigut contestades satisfactoriament.

1. Se m'ha informat i comprenc que la prova de DNA fetal lliure en sang materna és una prova de cribatge i que el resultat "anòmal" no significa necessàriament que el fetus tingui una anomalia cromosòmica (fals positiu). Igualment, entenc que un resultat "normal" no exclou per complet l'existència d'una anomalia cromosòmica (fals negatiu).

Generalitat de Catalunya Agència de Salut Pública de Catalunya

Consentiment informat per a la prova de DNA fetal lliure en sang materna

_____ (nom i cognoms), de _____ anys d'edat, amb el DNI _____ i amb domicili a _____ _____ (nom i cognoms), amb el DNI _____ en qualitat de _____ (pare/mare/tutor legal)

DECLARO

He llegit i se m'ha explicat el full informatiu sobre la prova de DNA fetal lliure en sang materna i l'entenc.

He tingut la oportunitat de fer les preguntes que he considerat necessàries i aquestes han sigut contestades satisfactoriament.

1. Se m'ha informat i comprenc que la prova de DNA fetal lliure en sang materna és una prova de cribatge i que el resultat "anòmal" no significa necessàriament que el fetus tingui una anomalia cromosòmica (fals positiu). Igualment, entenc que un resultat "normal" no exclou per complet l'existència d'una anomalia cromosòmica (fals negatiu).

Limitacions del DNA fl a Fase 1

- No sol.licitable en gestacions gemel.lars
 - No sol.licitable en bessó no evolutiu
 - No sol.licitable en FIV per ovodonació
 - Fracció fetal mínima del 3%
-
- Detecta només les trisomies dels cromosomes 21,18,13
 - No detecta aneuploïdies sexuals, ni el sexe fetal
 - No descarta altres aneuploïdies, ni altres anomalies genètiques, ni altres defectes congènits
-

**QUÈ
POTS FER SI
EL CRIBRATGE
BIOQUÍMIC-ECOGRÀFIC
T'HA SORTIT DE
RISC ALT
PER ANOMALIES
CROMOSÒMIQUES***

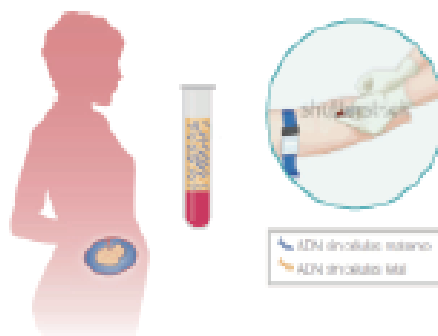
*Risc alt significa una probabilitat
entre 1 cas de cada 10
i 1 de cada 250

**POTS TRIAR
ENTRE DUES
OPCIONS:**

1. PROVA D'ADN FETAL EN LA TEVA SANG
2. PROVA INVASIVA: AMNIOCENTESI O BIÒPSIA DE CORION

QUÈ ÉS LA PROVA DE L'ADN FETAL EN SANG MATERNA?

Consisteix en una anàlisi de sang (prova no invasiva) per estudiar les cèl·lules del teu fill/a presents en la teva sang. És una prova totalment voluntària.



Avantatges de la prova de l'adn fetal en sang materna

Aquesta prova detecta el 99,3% dels fetus afectats per Síndrome de Down, el 97,4% dels fetus Síndrome de Patau i el 97,4% dels afectats per Síndrome d'Edwards.

Si el resultat d'aquesta anàlisi de sang és negatiu, ja no hauràs de fer-te cap més prova i podràs continuar amb el seguiment del teu embaràs amb normalitat.

Inconvenients de la prova de l'adn fetal en sang materna

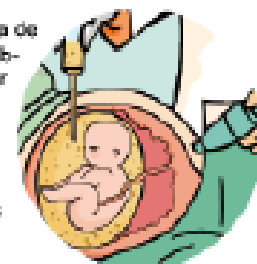
No és una prova diagnòstica, per tant si el resultat d'aquesta anàlisi surt positiu, tindràs la possibilitat de confirmar l'anomalia cromosòmica, realitzant una prova que estudia els cromosomes del fetus a partir d'una mostra de líquid amniòtic o de la placenta, o sigui que toferirem una amniocentesi o una biòpsia de corion.

En un 15% de les anàlisis de l'ADN fetal amb sang materna que tenen resultat positiu, el fetus no tindrà cap anomalia cromosòmica, la qual cosa implica la realització innecessària, en aquests casos, de l'amniocentesi o de la biòpsia de corion.

Algunes vegades i fins un màxim del 4%, les mostres de sang poden tenir un nombre insuficient de cèl·lules fetals. En aquests casos se t'haurà de repetir l'extracció de sang.

QUÈ ÉS LA PROVA INVASIVA?

Consisteix en una punció directa de l'òber guiada per ecografia, per obtenir cèl·lules dels fetus i estudiar els seus cromosomes.



Ni hi ha de dos tipus: l'amniocentesi per obtenir líquid amniòtic i la biòpsia corial per obtenir una cèl·lula de la placenta. També és una prova voluntària.

Avantatges de la prova invasiva

Extraïda d'una prova diagnòstica, és a dir, tindràs la total certesa de si el teu fetus té una anomalia cromosòmica.

Inconvenients de la prova invasiva

Tant l'amniocentesi com la biòpsia corial poden causar avortaments com a efecte no desitjat. En el nostre context podem dir que 1 de cada mil amniocentesis realitzades i 2 de cada mil biòpsies de corion realitzades causen un avortament.

Quina diferència hi ha entre anomalia congènita i cromosòmica?

Les anomalies congènites són totes aquelles alteracions que es troben en el moment del naixement. A Catalunya fins a un 6% de nacions es poden veure afectats per alguna anomalia congènita.

Es divideixen en dos grups, les morfològiques (algunes es poden detectar a través de l'ecografia) i les genètiques, que poden ser cromosòmiques, monogèniques i multifactorials (es poden diagnosticar analitzant el material genètic del fetus).

Què són les anomalies cromosòmiques? Com es poden detectar prenatalment?

Les anomalies cromosòmiques són una part (1%) de les anomalies congènites. Són d'origen genètic. Les més freqüents són la Síndrome de Down, la Síndrome de Patau i la Síndrome d'Edwards.

A Catalunya s'ha introduït la prova d'ADN fetal en sang materna, amb l'objectiu d'incrementar la detecció de les anomalies cromosòmiques més freqüents, des de l'any 2018.

Quina diferència hi ha entre anomalia congènita i cromosòmica?

Les anomalies congènites són totes aquelles alteracions que es troben en el moment del naixement. A Catalunya fins a un 6% de nadons es poden veure afectats per alguna anomalia congènita.

Es divideixen en dos grups, les morfològiques (algunes es poden detectar a través de l'ecografia) i les genètiques, que poden ser cromosòmiques, monogèniques i multifactorials (es poden diagnosticar analitzant el material genètic del fetus).

Què són les anomalies cromosòmiques? Com es poden detectar prenatalment?

Les anomalies cromosòmiques són una part (1%) de les anomalies congènites. Són d'origen genètic. Les més freqüents són la Síndrome de Down, la Síndrome de Patau i la Síndrome d'Edwards.

A Catalunya s'ha introduït la prova d'ADN fetal en sang materna, amb l'objectiu d'incrementar la detecció de les anomalies cromosòmiques més freqüents des de l'any 2018.

ANOMALIES ESTRUCTURALS

Origen Multifactorial

3%

ANOMALIES CROMOSOMIQUES

ANOMALIES SUBMICROSCÒPIQUES

MALALTIES MONOGENÈTIQUES

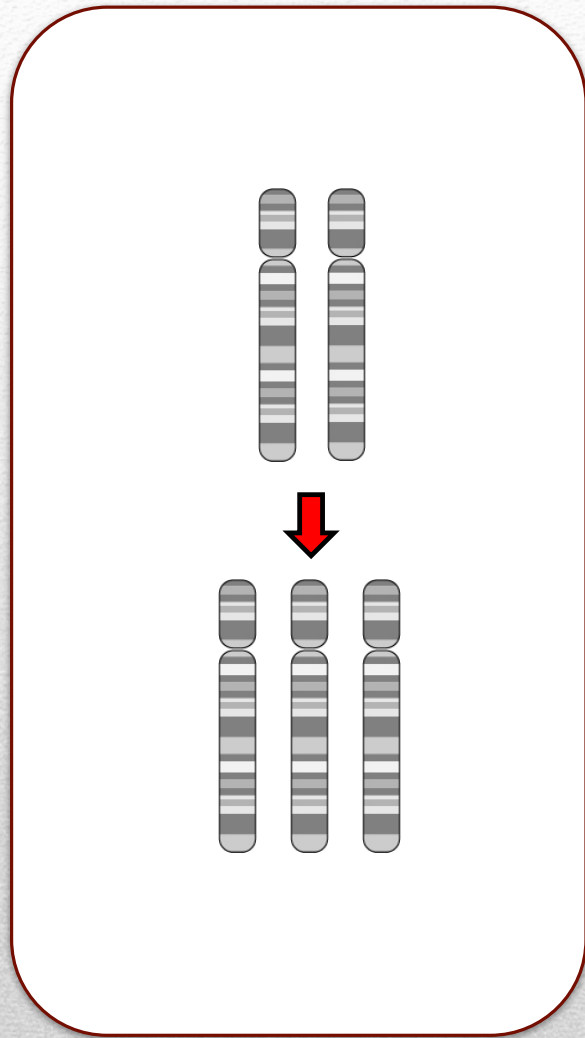
3%

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

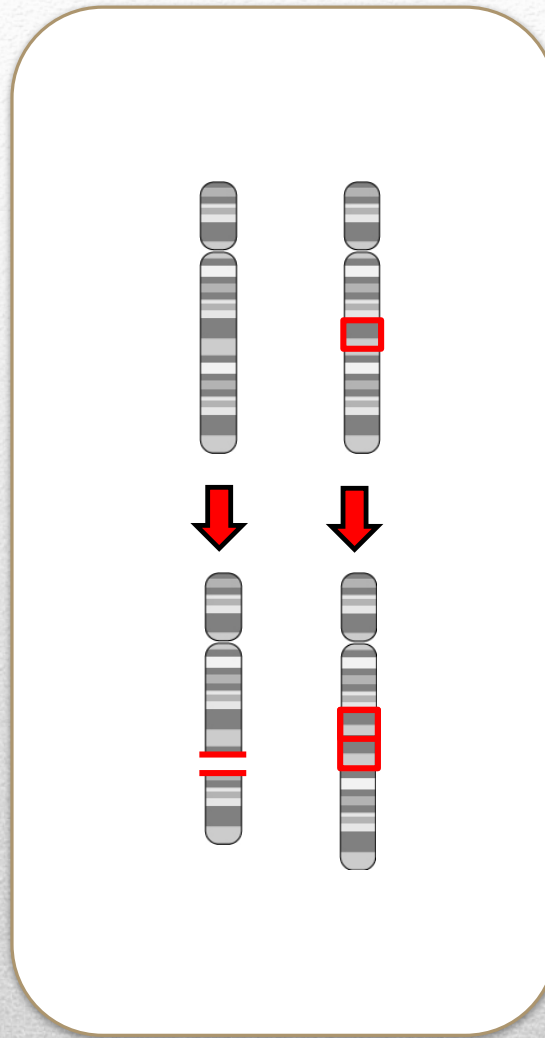
ANOMALIES SUBMICROSCÒPIQUES

MALALTIES MONOGENÈTIQUES

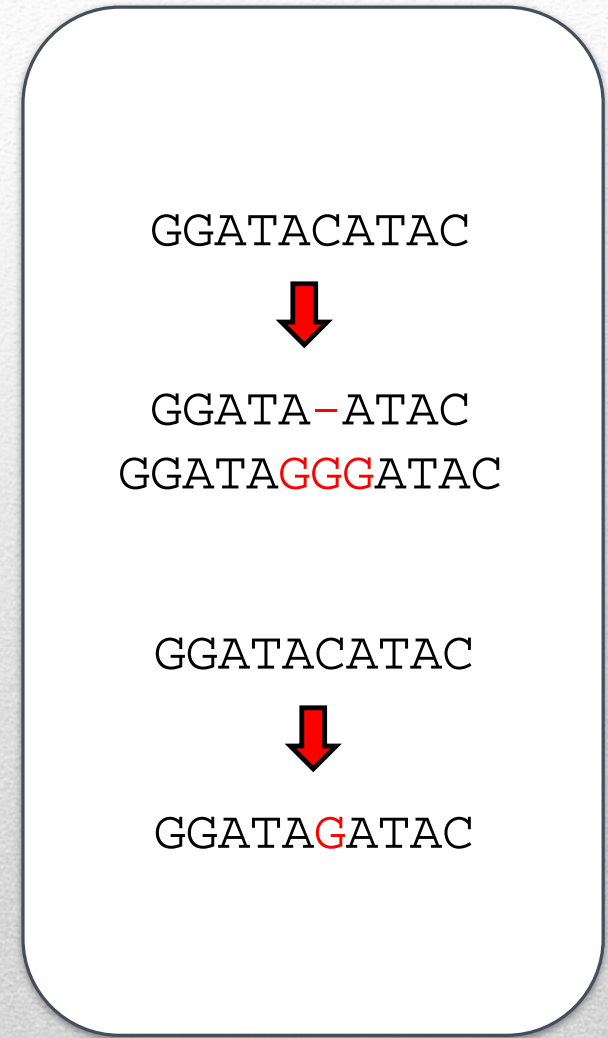
Mecanismes que originen una anomalia genética



Aneuploidia



CNV



indel/SNV

T21

T13,T18

MIQUES

ANOMALIES SUBMICROSCÒPIQUES

MALALTIES MONOGENÈTIQUES

IQUES

T13,T18

T21

ANOMALIES SUBMICROSCÒPIQUES

MALALTIES MONOGENIQUES

QUÈ ÉS LA PROVA DE L'ADN FETAL EN SANG MATERNA?

Analítica

Consisteix en una anàlisi de sang (prova no invasiva) per estudiar les cèl·lules del teu fill/a presents en la teua sang. És una prova totalment voluntària.

Detecció
Down: 99%

Avantatges de la prova de l'ADN fetal en sang materna

Aquesta prova detecta el 99,3% dels fetus afectats per Síndrome de Down, el 97,4 % dels fetus Síndrome de Patau i el 97,4% dels afectats per Síndrome d'Edward.

Si el resultat d'aquesta analítica de sang és negatiu, ja no hauràs de fer-te cap més prova i podràs continuar amb el seguiment del teu embaràs amb normalitat.

Inconvenients de la prova de l'ADN fetal en sang materna

No és una prova diagnòstica, per tant si el resultat d'aquesta analítica surt positiu, tindràs la possibilitat de confirmar l'anomalia cromosòmica, realitzant una prova que estudie els cromosomes del fetus a partir d'una mostra de líquid amniòtic o de la placenta, o sigui que t'oferirem una amniocentesi o una biòpsia de corion.

En un 10% de les analítiques de l'ADN fetal amb sang materna que tenen resultat positiu, el fetus no tindrà cap anomalia cromosòmica, la qual cosa implica la realització innecessària, en aquests casos, de l'amniocentesi o de la biòpsia de corion.

Algunes vegades i fins un màxim del 4%, les mostres de sang poden tenir un nombre insuficient de cèl·lules fetals. En aquests casos se t'haurà de repetir l'extracció de sang.

DNAfl: 4 Metaanàlisis publicats

Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on September 2, 2017 - Published by group.bmj.com

Open Access

Research

BMJ Open Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis

Sian Taylor-Phillips,¹ Karoline Freeman,¹ Julia Geppert,¹ Adeola Agbebiyi,¹ Olalekan A Uthman,¹ Jason Madan,¹ Angus Clarke,² Siobhan Quenby,¹ Aileen Clarke¹

Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 302–314

Published online 27 July 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17484



Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis

M. M. GIL^{1,2,3}, V. ACCURTI¹, B. SANTACRUZ², M. N. PLANA⁴ and K. H. NICOLAIDES¹

¹Fetal Medicine Research Institute, King's College Hospital, London, UK; ²Obstetrics and Gynecology Department, Torreon University Hospital, Torreon de Ardoz, Madrid, Spain; ³Obstetrics and Gynecology Department, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain; ⁴Clinical Biostatistics Unit, Ramón y Cajal Hospital (IRYCIS), CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

AOGS
Acta Obstetrica et Gynecologica
Scandinavica

AOGS SYSTEMATIC REVIEW

Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population – a systematic review and meta-analysis

ERIK IWARSSON^{1,*}, BO JACOBSSON^{2,3,*}, JESSICA DAGERHAMN⁴, THOMAS DAVIDSON^{4,5}, EDUARDO BERNABÉ⁶ & MARIANNE HEIBERT ARNLIND^{4,7}

¹Department of Molecular Medicine and Surgery, Clinical Genetics Unit, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, ²Department of Obstetrics and Gynecology, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Gothenburg, Sweden, ³Department of Genetics and Bioinformatics, Area of Health Data and Digitalisation, Institute of Public Health, Oslo, Norway, ⁴Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU), Stockholm, ⁵Division of Health Care Analysis, Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden, ⁶Division of Population and Patient Health, King's College London Dental Institute at Guy's, King's College and St Thomas Hospitals, London, UK, and ⁷Medical Management Center/LIME, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden



BJOG
An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

DOI: 10.1111/1471-0528.14050
www.bjog.org

Systematic review

The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis

FL Mackie,^a K Hemming,^b S Allen,^c RK Morris,^{a,d} MD Kilby^{a,d}

^a Centre for Women's & Newborn Health and the Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, UK ^b Public Health, Epidemiology and Biostatistics, Institute of Applied Health Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK ^c West Midlands Regional Genetics Laboratory, Birmingham Women's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham, UK ^d Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham, UK
Correspondence: Dr F Mackie, 3rd Floor Academic Department, Birmingham Women's Hospital NHS Foundation Trust, Mindelsohn Way, Edgbaston, Birmingham, B15 2TG, UK. Email fiomackie@doctors.org.uk

DNAfl: Taxa Detecció no tan alta...

Open Access

Research

BMJ Open Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis

(1997-2015)

Sian Taylor-Phillips,¹ Karoline Freeman,¹ Julia Geppert,¹ Adeola Agbebiyi,¹ Olalekan A Uthman,¹ Jason Madan,¹ Angus Clarke,² Siobhan Quenby,¹ Aileen Clarke¹

	Detection Rate	DR 1st trim	DR general population	DR consecutive cases	False Positive Rate
Trisomy 21	99.3 (n=37)	96.0 (n=7)	95.9 (n=6)	93.2 (n=5)	0.1
Trisomy 18	97.4 (n=32)	92.5 (n=5)	86.5 (n=4)	86.8 (n=4)	0.1
Trisomy 13	97.4 (n=22)	85.0 (n=5)	77.5 (n=4)	85.1 (n=3)	0.1

QUÈ ÉS LA PROVA DE L'ADN FETAL EN SANG MATERNA?

Analítica

Consisteix en una anàlisi de sang (prova no invasiva) per estudiar les cèl·lules del teu fill/a presents en la teua sang. És una prova totalment voluntària.

Detecció
Down: 99%

Avantatges de la prova de l'ADN fetal en sang materna

Aquesta prova detecta el 99,3% dels casos del síndrome de Down, el 97,4 % dels fetus Síndrome d'Edwards i el 97,4% dels afectats per Síndrome d'Edwards.

Si negativa: evita prova invasiva

Si el resultat d'aquesta analítica de sang és negatiu, ja no hauràs de fer-te cap més prova i podràs continuar amb el seguiment del teu embaràs amb normalitat.

Inconvenients de la prova de l'ADN fetal en sang materna

Si positiva: cal prova diagnòstica

No és una prova definitiva. Si el resultat d'aquesta analítica surt positiu, tindràs la possibilitat de confirmar l'afectació del teu fill/a realitzant una prova que estudia els cromosomes a partir d'una mostra de líquid amniòtic o d'una biòpsia de vil·lositat que t'oferirem una amniocentesi o una biòpsia de vil·lositat.

15% no es confirmen

En un 15% de les analítiques de l'ADN fetal en sang materna que tenen resultat positiu, el fet és falsament positiu, la qual cosa implica que el resultat és fals. En aquests casos, de l'amniocentesi o de la biòpsia de vil·lositat.

4% resultats no informatius

Algunes vegades i fins a un màxim del 4%, les mostres de sang poden tenir un nombre insuficient de cèl·lules fetals. En aquests casos se t'haurà de repetir l'extracció de sang.

DNAIf: Més FP per resultats no-informatius

Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 302–314

Published online 27 July 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17484



Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis

(2011-16)

M. M. GIL^{1,2,3} , V. ACCURTI¹, B. SANTACRUZ², M. N. PLANA⁴  and K. H. NICOLAIDES¹

- 2.2% Mostres inadequades
- 2.4% Fallada de laboratori
- ½ degut a una fracció fetal baixa (< 3%FF)
- 3-4% Risc aneuploidia



	N	Inadequate sample	Laboratory failure	Low FF (<4%)	Assay failure
Singletons	28606	2.2%	-	1.3%	-
	39730	-	2.4%	-	1.1%
Twins	207	-	7.2%	5.3%	1.9%

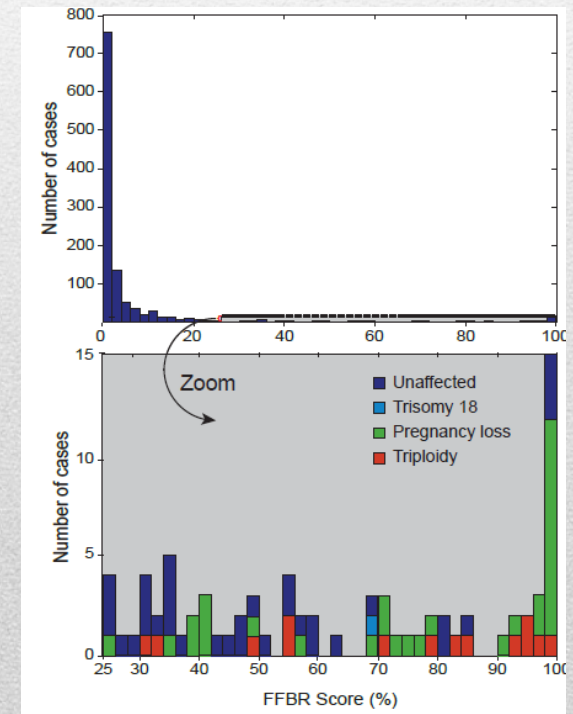
Fetal fraction-based risk algorithm for non-invasive prenatal testing: screening for trisomy 13, 18, and triploidy in women with low cell-free fetal DNA

Short title: Risk and fetal fraction

Trudy McKanna, MS, CGC;^{1*} Allison Ryan, PhD;^{1*} Shifra Krinshpun, MS, CGC;¹ Stephanie Kareht, PhD;^{1†} Karen Marchand, MS, CGC;² Caitlin Grabarits, MS, CGC;³ Marwan Ali, MD;⁴ Ashley McElheny, MS, CGC;⁵ Kate Gardiner, MS, CGC;⁶ Kay LeChien, MS, CGC;⁷ Melissa Hsu, MS, CGC;^{8†} Daniel Saltzman, MD;⁹ Melissa Stosic, MS, CGC;^{1†} Kimberly Martin, MD;¹ Peter Benn, DSc¹⁰

Algoritme basat en fracció fetal baixa

	Triploïdia, T18,T13	Pèrdua gestacional
Taxa Detecció	91% (32/35)	82% (98/120)
VPP	6% or 1/17 (32/564)	17% or 1/6 (98/564)



DNAfl: Precisió no tan alta

Open Access

Research

BMJ Open Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis

Sian Taylor-Phillips,¹ Karoline Freeman,¹ Julia Geppert,¹ Adeola Agbebiyi,¹ Olalekan A Uthman,¹ Jason Madan,¹ Angus Clarke,² Siobhan Quenby,¹ Aileen Clarke¹

	Detection Rate	DR in general population	False Positive Rate	FPR including failed results
Trisomy 21	99.3	95.9	0.1	1.9
Trisomy 18	97.4	86.5	0.1	1.7
Trisomy 13	97.4	77.5	0.1	1.9



Consentiment informat per a la prova de DNA fetal lliure en sang materna

_____ (nom i cognoms), de _____ anys d'edat,
amb el DNI _____ i amb domicili a _____

_____ (nom i cognoms), amb el DNI _____
en qualitat de _____ (pare/mare/tutor legal)

DECLARO

He llegit i se m'ha explicat el full informatiu sobre la prova de DNA fetal lliure en sang materna i l'entenc.

He tingut la oportunitat de fer les preguntes que he considerat necessàries i aquestes han sigut contestades satisfactòriament.

1. Se m'ha informat i comprenc que la prova de DNA fetal lliure en sang materna és una prova de cribratge i que el resultat "anòmal" no significa necessàriament que el fetus tingui una anomalia cromosòmica (fals positiu). Igualment, entenc que un resultat "normal" no exclou per complet l'existència d'una anomalia cromosòmica (fals negatiu).
2. Com que es tracta d'una prova de cribratge, entenc que no és una prova diagnòstica, ni tampoc serveix per detectar trisomies en mosaic (quan no totes les cèl·lules tenen la trisomia), ni trisomies parcials (quan només afecta a una part d'un cromosoma) o translocacions (canvis en la localització de fragments cromosòmics).
3. Entenc que un resultat "compatible amb la presència de trisomia" s'haurà de confirmar a través d'una prova invasiva (amniocentesi o, en alguns casos, biòpsia corial).
4. M'han explicat que un resultat normal no elimina la possibilitat de que el fetus pugui tenir una altra anomalia cromosòmica (que no sigui trisomia 21, 18 ni 13), una altra anomalia genètica o una malformació, ni que garanteixi un fetus sa.
5. Se m'ha explicat que en algunes ocasions no es pot obtenir un resultat perquè no hi ha prou DNA fetal lliure i s'haurà de plantejar si es realitza una segona extracció de sang o bé una prova invasiva.
6. Que, en qualsevol moment, abans de practicar la prova, i sense necessitat de donar cap explicació, puc revocar el consentiment que ara concedeixo.

Per tant, manifesto voluntàriament que estic satisfeta amb la informació rebuda i que estic d'acord en realitzar la prova de DNA fetal lliure en sang materna per la detecció de les trisomies 21, 18 i 13.

CONSENTEIXO

NO CONSENTEIXO



Sol·licitud de la prova del DNA fetal lliure en sang materna. (1a fase - 1a etapa)

Dades de l'embarassada

Nom	Primer cognom	Segon cognom
CIP	Telèfon 1	Telèfon 2
Adreça	Població	Codi postal
Data de naixement		
Situació laboral ¹	Nivell d'estudis ²	
Data de l'ecografia		

Dades de l'embaràs

Edat gestacional el dia de l'extracció (calculada a partir de la LCC)	setmanes	dies
Edat gestacional el dia de la ecografia	setmanes	dies

Indicació de la prova

Risc de síndrome de Down / d'Edwards / de Patau (posar el valor)	1/
--	----

Dades de l'obstetre/a o llevador/a sol·licitant

Nom	Cognoms	Núm. de col·legiat/ada	Telèfon
Centre sanitari			
Signatura			
Data			

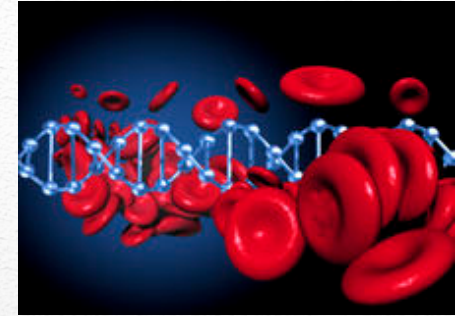
Centre d'extracció

Nom del centre d'extracció	Data de l'extracció
----------------------------	---------------------

Estudi DNA fetal lliure en sang materna



DNAfi: Quina anomalia a detectar?



- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| 1. TRISOMIA 21 | El millor cribratge |
| 2. TRISOMIES 18-13 | Un bon cribratge |
| 3. ANEUPLOIDIES SEXUALS | Poc útil en ecografia normal |
| 4. MICRODELECCIONS | Validació insuficient |
-

DNAIf: Aplicar-lo a quina població?



1. MOLT ALT RISC (anomalia ecogràfica) -> **No indicat**
 2. ALT RISC ($\geq 1/250$) -> Cribratge Secundari
 3. POBLACIÓ GENERAL -> Cribratge Primari
 4. RISC INTERMEDI ($1/250-1/1000$) -> Cribratge Contingent
-

4

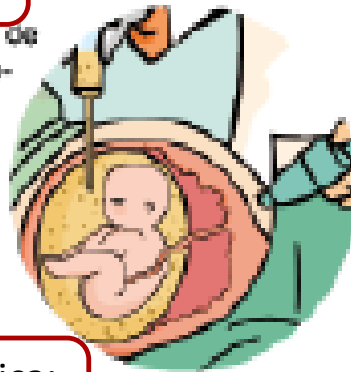
**Diagnòstic d'aneuploïdies i altres
alteracions cromosòmiques mitjançant
procediments invasius**

QUÈ ÉS LA PROVA INVASIVA?

Introducció a l'uter

Consisteix en una punxada directa de l'úter guiada per ecografia, per obtenir cèl·lules dels fetus i estudiar els seus cromosomes.

N'hi ha de dos tipus: Amniocentesi per obtenir líquid amniòtic i la biòpsia corial per obtenir una cèl·lula de la placenta. També és una prova voluntària.



Prova diagnòstica: 100% detecció

Avantatge

L'extrecció d'una prova diagnòstica, és a dir, tindràs la total certesa de si el teu fetus té una anomalia cromosòmica.

1-2 % risc
pèrdua

Risc de la prova invasiva

Tant la biòpsia corial com l'amniocentesi poden causar avortaments espontànies o desitjats. En el nostre context podem dir que 1 de cada mil amniocentesis realitzades i 2 de cada mil biòpsies de corion realitzades causen un avortament.

Cribratge secundari: evitar iatrogènia

Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 16–26

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14636



Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis

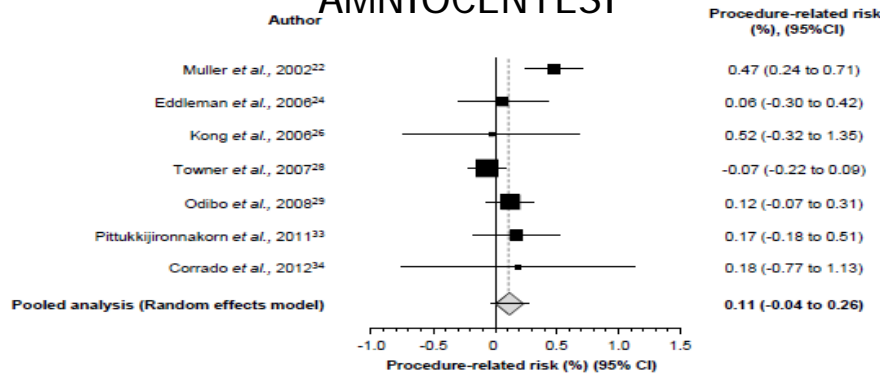
R. AKOLEKAR*†, J. BETA*, G. PICCIARELLI*, C. OGILVIE‡ and F. D'ANTONIO§



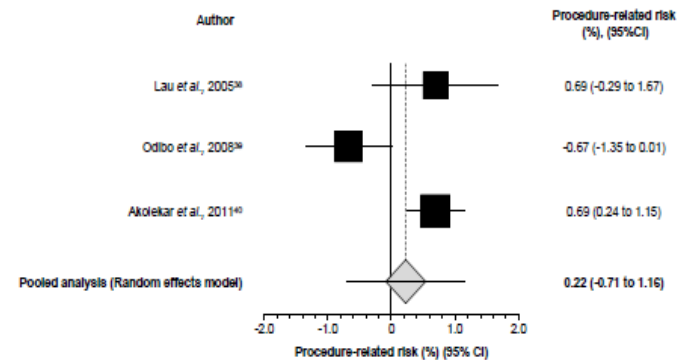
0.1 - 0.2%



AMNIOCENTESI



BIÒPSIA VELLOSI TATS CORIALS



0.11% (95%CI: -0.04 to 0.026)

0.22% (95%CI: -0.71 to 1.16)

JAMA | Original Investigation

Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21

A Randomized Clinical Trial

JAMA August 14, 2018 Volume 320, Number 6

Valérie Malan, MD, PhD; Laurence Bussi eres, PhD; Norbert Winer, MD, PhD; Jean-Philippe Jais, MD, PhD; Amandine Baptiste, MSc; Marc Le Lorc'h; Caroline Elie, MD, PhD; Neil O'Gorman, MD; Nicolas Fries, MD; V eronique Houfflin-Debarg e, MD, PhD; Loic Sentilhes, MD, PhD; Michel Vekemans, MD, PhD; Yves Ville, MD; Laurent J. Salomon, MD, PhD; for the SAFE 21 Study Group

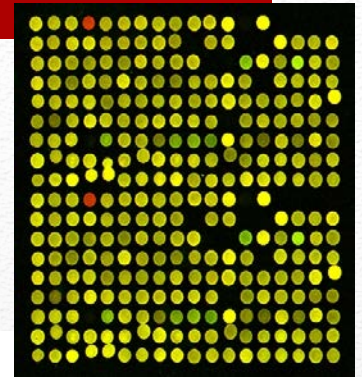
Outcomes	No. (%)		Absolute Risk Difference, % (95% CI) ^a	P Value
	Cell-Free DNA Testing Group (n=1015)	Invasive Testing Group (n=982)		
Primary outcome				
Miscarriage <24 weeks' gestation	8 (0.8)	8 (0.8)	-0.03 (-0.68 to ∞)	.47 ^b
Post hoc outcomes ^d				
Intrauterine fetal death	9 (0.9)	9 (0.9)	-0.03 (-0.72 to ∞)	.47 ^b
Miscarriage + intrauterine fetal death	17 (1.7)	17 (1.7)	-0.06 (-1.01 to ∞)	.46 ^b

DNAfl: "Pèrdues amagades" en FP



- 6-20% Interrupció sense confirmació (*Dobson16; Dar14*)
 - 4% En ecografia normal
 - 1/300 taxa falsos positius del DNAfl
 - 1/7500 pèrdues en FP de la població general ($1/300 \times 1/25$)
 - Similar a 1/10,000 per procediments invasius ($2/1000 \times 1/20$)
-

Indicacions de micromatrius



4.5.2.1 Indicacions de micromatrius de DNA (Suela, 2017) (Vanakker, 2014)

1. Quan el resultat del cribratge bioquímicoecogràfic del primer trimestre o del cribratge del segon trimestre sigui de **risc molt alt** (superior a 1/10), s'ha d'informar sobre la possibilitat de fer una prova invasiva per determinar el cariotip fetal per micromatrius. Abans s'ha de fer una QF-PCR.
2. Quan es detecti per ecografia una troballa indicativa de **defecte congènit**, ja que la probabilitat d'una troballa relacionada amb el fenotip és d'entre un 6% i un 9% superior en la micromatriu que en el cariotip. En cas de cardiopatia, aquest percentatge s'incrementa fins al 12%.
3. **Retard de creixement intrauterí precoç** (< 24 setmanes) i greu (< percentil 3).
4. Increment de la **translucidesa nocal** (> 3,5 mm o percentil 99). Presenta un 5% de troballes addicionals al cariotip convencional.
5. Presència d'una **deleció o duplicació familiar** crítica (no detectable pel cariotip), amb prou rellevància clínica i risc de transmissió i penetrància significativa.
6. Antecedent familiar de **reordenament cromosòmic en equilibri**, per detectar segregacions desequilibrades potencialment no visibles pel cariotip.
7. **Gestació prèvia amb deleccions** o duplicacions.

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

ANOMALIES SUBMICROSCÒPIQUES

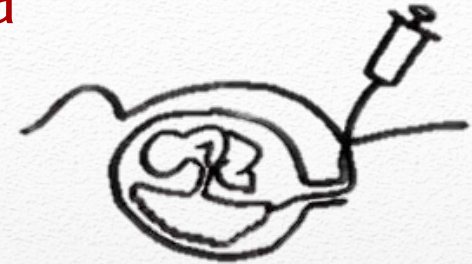
MALALTIES MONOGENÈTIQUES

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

ANOMALIES SUBMICROSCÒPIQUES

MALALTIES MONOGENIQUES

Altres indicacions de prova invasiva



Amb cariotip:

- Gestant o parella portadors d'una anomalia cromosòmica equilibrada
- Gestació prèvia amb anomalia cromosòmica documentada

Amb estudi molecular:

- Història familiar de malaltia de transmissió monogènica
-

5 Tècniques ecogràfiques per al diagnòstic prenatal d'anomalies congènites

5.2.1.3 Format i validesa a Catalunya de la certificació de la FMF

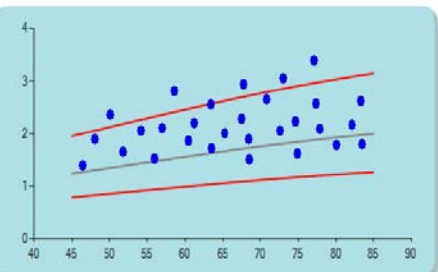
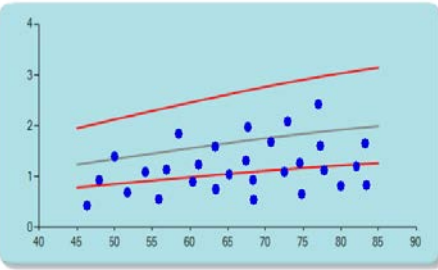
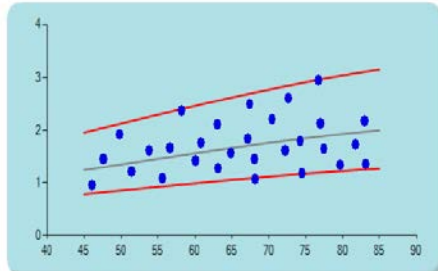
Per simplificar el procés de formació en el mesurament de la TN durant l'ecografia de les 11,2-13,6 setmanes, homogenitzar-ne els continguts internacionalment, i que aquesta estigui tan actualitzada com sigui possible, considerem el curs en línia de la FMF com el mètode òptim de formació teòrica. La part pràctica, que consisteix en l'avaluació externa dels paràmetres clau en tres imatges de TN, que s'han d'enviar per Internet a la FMF, la considerem una garantia sòlida d'imparcialitat.

Els requisits que es recomanen per formar part del procediment de control de qualitat de l'ecografia de primer trimestre són:

1. Tenir el **títol de competència en TN de la FMF, part teòrica i pràctica amb posterioritat a l'any 2009.**
2. Enviar aquest document al Servei de Salut Maternoinfantil de la Secretaria de Salut Pública del Departament de Salut.

The screenshot shows a web browser displaying the Fetal Medicine Foundation (FMF) website. The URL is <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>. The page features a navigation menu with options like 'Courses & Congress', 'FMF certification', 'Education', 'Calculators', 'Research', and 'Look for Life'. The main content area is titled 'Education' and highlights 'The 11-13 weeks scan' as an 'Internet-based course'. A list of course topics includes: 'The 11-13 weeks scan', 'Preeclampsia screening', 'Fetal abnormalities', 'Fetal echocardiography', 'Doppler ultrasound', and 'Cervical assessment'. Below this, there is a section for 'Advances in Fetal Medicine' dated 1st - 2nd December 2018 in London, UK, with a link for online registration. A cookie notice is visible at the bottom, and a 'Dismiss' button is present.

Control de qualitat de la translucidesa nugal



En funció del resultat de la mediana dels MoM, s'ha de classificar l'ecografista en un dels grups següents:

- **Bandera verda:** mediana dels MoM de 0,9-1,1. S'ha d'informar del resultat dels altres paràmetres per confirmar la idoneïtat de les mesures o possibles aspectes de millora. Se n'ha de fer una nova avaluació en finalitzar el semestre següent.
- **Bandera groga:** mediana dels MoM de 0,71-0,89 o de 1,11-1,29. S'ha de notificar al coordinador o coordinadora ecografista de centre perquè ho faci saber a la persona interessada. Se n'ha de fer una nova avaluació en tres mesos.
- **Bandera vermella:** mediana dels MoM de $< 0,71$ o $> 1,29$, que es consideren inacceptables. S'ha de notificar al coordinador o coordinadora ecografista de centre perquè ho faci saber a la persona interessada. Se



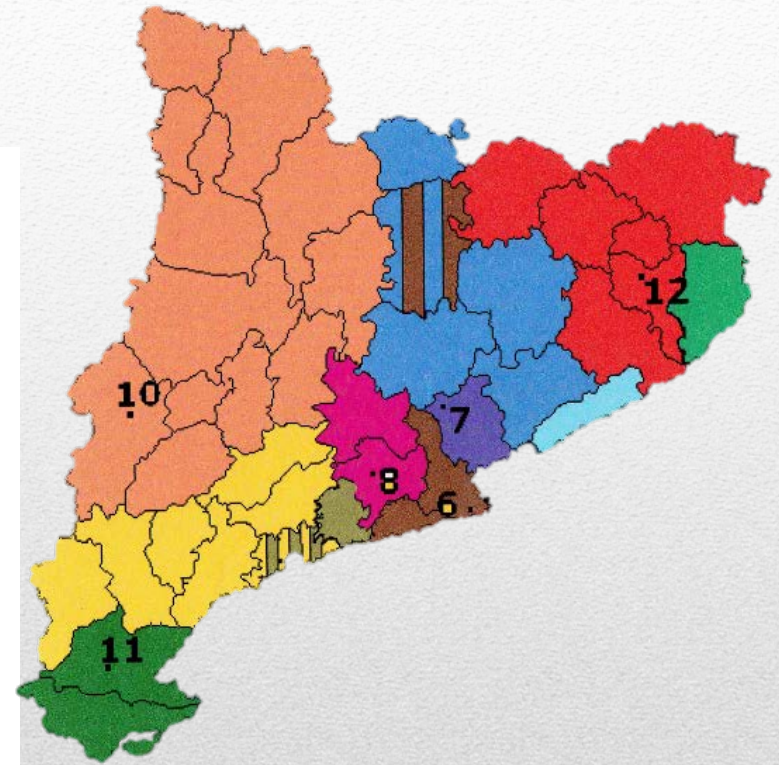
Control de qualitat de la translucidesa nucal

Coordinador
clínic General

18 Coordinador/s clínics d'Àrea

54 Coordinador clínic de centre

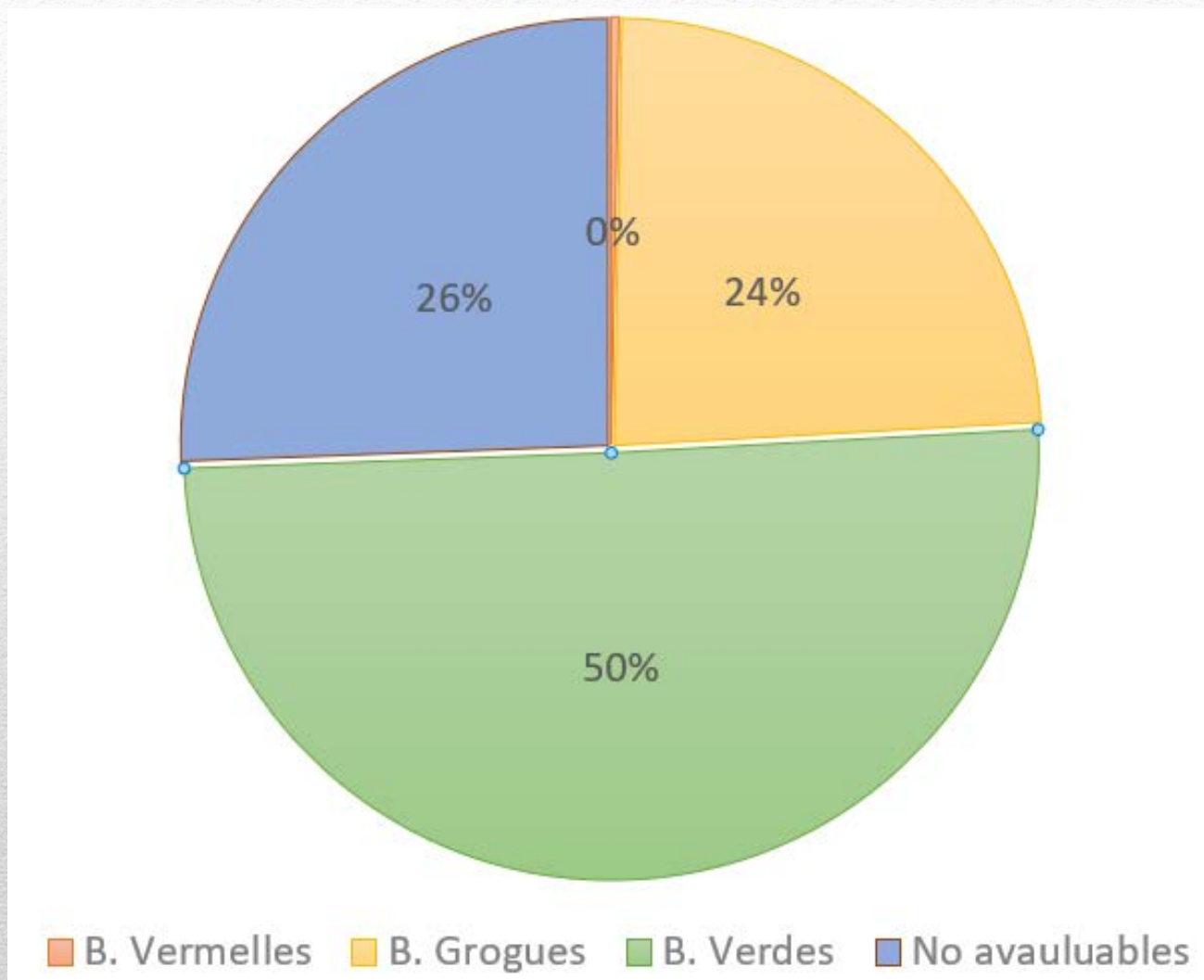
344 Ecografista primer trimestre



Control de qualitat dels 344 ecografistes

Número Àrea	No valorables (<30)	B.verda	B.groga	B.vermella	Total
	Nombre d'ecografistes				
17	2	7 (29%)	14 (58%)	1 (4 %)	24
1	15	8 (32%)	2 (8%)	0	25
13	25	22 (33%)	19 (29%)	0	66
16	6	6 (37%)	4 (25%)	0	16
14	5	7 (44%)	4 (25%)	0	16
10	4	12 (48%)	9 (36%)	0	25
8	3	3 (50%)	0	0	6
6	10	20 (50%)	10 (25%)	0	40
4	4	13 (54%)	7 (29%)	0	24
2	3	10 (59%)	4 (23%)	0	17
7	1	3 (60%)	1 (20%)	0	5
3	3	8 (67%)	1 (8%)	0	12
12	2	7 (70%)	1 (10%)	0	10
15	2	11 (79%)	1 (6 %)	0	14
5	1	12 (80%)	2 (13%)	0	15
18	1	9 (82%)	1 (9%)	0	11
11	0	5 (83%)	1 (17%)	0	6
9	1	10 (83%)	1 (8%)	0	12
Total	88 (26%)	173 (50%)	82 (24%)	1 (0.3%)	344 (100%)

Control de qualitat dels 344 ecografistes



Informació, aconsellament i aspectes ètics i legals en el diagnòstic prenatal



