

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “What helps define outcomes in persistent uninterpretable non-invasive prenatal testing: Maternal factors, fetal fraction or quality scores?”

¿Qué ayuda a definir los resultados en las pruebas prenatales no invasivas persistentes e ininterpretables: factores maternos, fracción fetal o puntuaciones de calidad?

Nombre revisor: Irene Fares/Ana Luque. Hospital Universitario Rey Juan Carlos

1. - Artículo Original:

Lannoo L, Van Camp J, Brison N, Parijs I, Vancoillie L, Van Den Bogaert K, Vermeesch JR, Devriendt K, Van Calsteren K. What helps define outcomes in persistent uninterpretable non-invasive prenatal testing: Maternal factors, fetal fraction or quality scores? Prenat Diagn. 2023 Sep;43(10):1333-1343. doi: 10.1002/pd.6423. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37592442.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

Durante el embarazo es posible encontrar fracción fetal de ADN tanto de la gestante como del feto. El componente fetal está producido por el trofoblasto. El test prenatal no invasivo (NIPT) se basa en el análisis de esta fracción fetal. Esta nueva técnica ha cambiado el screening de 1º trimestre en todo el mundo.

La causa más frecuente de resultado no interpretable del test es la fracción fetal baja. Ya se conoce que la cantidad de fracción fetal aumenta con el curso de las semanas de gestación y se correlaciona de manera inversa al IMC. Otra causa de no resultados es no conseguir resultados concluyentes sin estar relacionado con fracción fetal baja, en estos casos, se puede sospechar alguna causa subyacente como alteraciones inmunes o neoplásicas de la gestante.

Un estudio observacional multicéntrico reciente relaciona los resultados obstétricos adversos con la no obtención de resultados repetidamente en el NIPT

El objetivo de este estudio es ver las características de las pacientes y los resultados obstétricos en los casos de NIPT sin resultados.

2.2 Metodología

Se realiza un estudio retrospectivo en Leuven de todas las pacientes entre Julio de 2017 y diciembre de 2020 con no resultado de forma repetida en el NIPT. En este centro se realiza esta técnica o todas las pacientes en el 1º trimestre. Se considero fracción fetal (FF) baja, menos de 5%.

2.3 Resultados:

De las 69998 que se sometieron a screening, 186 (0,27%) presentaban NIPT sin resultados. Finalmente se estudiaron 148 pacientes. La edad gestacional media del primer NIPT fue 12,6 semanas de gestación y 14,5 semanas para la repetición. 37 mujeres tuvieron FF baja en ambos test (25%) y 109 (73,6 %) resultados no interpretables. 2 pacientes (1,4%) en la primera determinación tuvieron FF baja y en la repetición resultados no interpretables.

8 pacientes (4 de cada grupo) realizaron un tercer análisis. De ellas 2 (50%) , de las que previamente estaban en el grupo de FF baja, tuvieron resultado normal. 3 de las del otro grupo tuvieron resultado normal (75%). Las otras 3 quedaron sin resultados.

De las pacientes sin resultados, 12 se sometieron a amniocentesis con resultado normal (9 en resultado no interpretable y 3 en FF fetal baja).

Las características de las pacientes se pueden ver en la tabla a continuación.

TABLE 1 Patients characteristics.

	Low fetal fraction		Low quality score		Belgian obstetric population (%)
	n (%)		n (%)		
	N = 37	p value ^a	N = 111	p value ^a	
Mean maternal age at delivery (±SD) (missing 0 vs. 6)	30.3 ± 3.9	0.508	30.8 ± 5.1	1.000	30.8
Maternal BMI (kg/m ²) (missing 4 vs. 26)					
<18.5 (underweight)	0	0.402	3 (3.5)	1.000	4.3
18.5–24.9 (normal weight)	6 (18.2)	<0.001	19 (22.4)	<0.001	55.9
25–29.9 (overweight)	7 (21.2)	0.692	27 (31.8)	0.211	25.5
≥30 (obesity)	20 (60.6)	<0.001	36 (42.4)	<0.001	14.3
Medical condition					
Chronic hypertension	2 (5.4)		4 (3.6)		
Diabetes	0		3 (2.7)		
Autoimmune disease	4 (10.8)		34 (30.6)		
Myoma	1 (2.7)		1 (0.9)		
Active smoker	4 (10.8)	1.000	10 (9.0)	0.301	12.3
Parity					
Nulliparous	24 (64.9)	0.019	50 (45.0)	0.906	45.6
Multiparous	13 (35.1)		61 (55.0)		54.4
Conception (missing 6)					
Spontaneous	33 (89.2)	0.325	92 (86.8)	0.080	92.3
OI	2 (5.6)		5 (4.7)		2.6
IVF/ICSI	1 (2.8)		9 (8.5)		5.1
Pregnancy type					
Singleton	30 (81.1)	<0.001	106 (95.5)	0.035	98.4
Twin	7 (18.9)		5 (4.5)		1.6
DCDA	7 (18.9)		4 (3.6)		
MCDA	0		1 (0.9)		
First trimester medication					
Low dose aspirin	6 (16.2)		17 (15.3)		
LMWH	2 (5.4)		7 (6.3)		
Monoclonal antibodies	1 (2.7)		3 (2.7)		
Corticosteroids	0		6 (5.4)		

Note: Data are presented as mean $\pm$ standard deviation or n (%).

Abbreviations: DCDA, dichorionic diamniotic; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization; LMWH, low molecular weight heparin; MCDA, monochorionic diamniotic; OI, ovulation induction.

^aWhen data of the Belgian obstetric population were available, significance test p values were calculated using students t test, Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test. p-values <0.05 (significant) are marked in bold.

TABLE 1 Patients characteristics.

	Low fetal fraction		Low quality score		Belgian obstetric population (%)
	n (%)	p value ^a	n (%)	p value ^a	
	N = 37		N = 111		
Mean maternal age at delivery ($\pm$ SD) (missing 0 vs. 6)	30.3 $\pm$ 3.9	0.508	30.8 $\pm$ 5.1	1.000	30.8
Maternal BMI (kg/m ²) (missing 4 vs. 26)					
<18.5 (underweight)	0	0.402	3 (3.5)	1.000	4.3
18.5–24.9 (normal weight)	6 (18.2)	<0.001	19 (22.4)	<0.001	55.9
25–29.9 (overweight)	7 (21.2)	0.692	27 (31.8)	0.211	25.5
$\geq$ 30 (obesity)	20 (60.6)	<0.001	36 (42.4)	<0.001	14.3
Medical condition					
Chronic hypertension	2 (5.4)		4 (3.6)		
Diabetes	0		3 (2.7)		
Autoimmune disease	4 (10.8)		34 (30.6)		
Myoma	1 (2.7)		1 (0.9)		
Active smoker	4 (10.8)	1.000	10 (9.0)	0.301	12.3
Parity					
Nulliparous	24 (64.9)	0.019	50 (45.0)	0.906	45.6
Multiparous	13 (35.1)		61 (55.0)		54.4
Conception (missing 6)					
Spontaneous	33 (89.2)	0.325	92 (86.8)	0.080	92.3
OI	2 (5.6)		5 (4.7)		2.6
IVF/ICSI	1 (2.8)		9 (8.5)		5.1
Pregnancy type					
Singleton	30 (81.1)	<0.001	106 (95.5)	0.035	98.4
Twin	7 (18.9)		5 (4.5)		1.6
DCDA	7 (18.9)		4 (3.6)		
MCDA	0		1 (0.9)		
First trimester medication					
Low dose aspirin	6 (16.2)		17 (15.3)		
LMWH	2 (5.4)		7 (6.3)		
Monoclonal antibodies	1 (2.7)		3 (2.7)		
Corticosteroids	0		6 (5.4)		

Note: Data are presented as mean $\pm$ standard deviation or n (%).

Abbreviations: DCDA, dichorionic diamniotic; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization; LMWH, low molecular weight heparin; MCDA, monochorionic diamniotic; OI, ovulation induction.

^aWhen data of the Belgian obstetric population were available, significance test p values were calculated using students t test, Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test. p-values <0.05 (significant) are marked in bold.

Los resultados gestacionales se pueden ver en la siguiente tabla.

TABLE 3 Pregnancy outcomes.

	Low fetal fraction		Low quality score		Belgian obstetric population (%)
	n (%)		n (%)		
	N = 37	p-value ^a	N = 102	p-value ^a	
Complications of pregnancy					
Hypertensive disorder of pregnancy	8 (21.6)	<0.001	17 (17.6)	<0.001	4.6
Pre-eclampsia	2 (5.4)	0.236	7 (6.9)	0.014	2.5
Gestational diabetes	7/34 (20.6)	0.031	14/99 (14.1)	0.065	9.1
Preterm birth	10 (27.0)	<0.001	18 (17.6)	<0.001	8.1
Start of labor					
Spontaneous labor	15 (40.5)	<0.001	49 (48.0)	0.006	61.5
Induction of labor	12 (32.4)	0.456	39 (38.2)	0.011	26.7
Primary caesarean section	10 (27.0)	<0.001	14 (13.7)	0.490	11.8
Mode of delivery					
Spontaneous vaginal delivery	15 (40.5)	<0.001	65 (63.7)	0.067	67.9
Instrumental vaginal delivery	3 (8.1)	1.000	6 (5.9)		10.1
Caesarean section	19 (51.4)	<0.001	31 (30.4)		22.0
	N = 44		N = 106		
Fetal birth weight (livebirths)					
SGA	11 (25.6)	0.003	11 (10.9)	0.443	10.1
LGA	5 (11.6)	0.578	15 (14.9)	0.237	12.1
Sex					
Male	30 (69.8)	0.014	59 (55.7)	0.342	51.0
Female	13 (30.2)		47 (44.3)		49.0
Neonatal morbidity					
Major congenital anomaly	5 (11.4)	<0.001	2 (1.9)	0.239	0.9
Neonatal admission	15 (34.9)	<0.001	22 (22.0)	0.026	14.2
Neonatal mortality					
Perviable pregnancy loss	1 (2.3)	0.589	5 (4.7)	0.620	
Perinatal death	0	1.000	0	1.000	0.6

Note: Data are presented as n (%).

Abbreviations: LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age.

^aWhen data on the Belgian obstetric population were available, significance test p values were calculated using a binomial test, Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test. p-values <0.05 (significant) are marked in bold.

TABLE 3 Pregnancy outcomes.

	Low fetal fraction		Low quality score		Belgian obstetric population (%)
	n (%)		n (%)		
	N = 37	p-value ^a	N = 102	p-value ^a	
Complications of pregnancy					
Hypertensive disorder of pregnancy	8 (21.6)	<0.001	17 (17.6)	<0.001	4.6
Pre-eclampsia	2 (5.4)	0.236	7 (6.9)	0.014	2.5
Gestational diabetes	7/34 (20.6)	0.031	14/99 (14.1)	0.065	9.1
Preterm birth	10 (27.0)	<0.001	18 (17.6)	<0.001	8.1
Start of labor					
Spontaneous labor	15 (40.5)	<0.001	49 (48.0)	0.006	61.5
Induction of labor	12 (32.4)	0.456	39 (38.2)	0.011	26.7
Primary caesarean section	10 (27.0)	<0.001	14 (13.7)	0.490	11.8
Mode of delivery					
Spontaneous vaginal delivery	15 (40.5)	<0.001	65 (63.7)	0.067	67.9
Instrumental vaginal delivery	3 (8.1)	1.000	6 (5.9)		10.1
Caesarean section	19 (51.4)	<0.001	31 (30.4)		22.0
	N = 44		N = 106		
Fetal birth weight (livebirths)					
SGA	11 (25.6)	0.003	11 (10.9)	0.443	10.1
LGA	5 (11.6)	0.578	15 (14.9)	0.237	12.1
Sex					
Male	30 (69.8)	0.014	59 (55.7)	0.342	51.0
Female	13 (30.2)		47 (44.3)		49.0
Neonatal morbidity					
Major congenital anomaly	5 (11.4)	<0.001	2 (1.9)	0.239	0.9
Neonatal admission	15 (34.9)	<0.001	22 (22.0)	0.026	14.2
Neonatal mortality					
Perviable pregnancy loss	1 (2.3)	0.589	5 (4.7)	0.620	
Perinatal death	0	1.000	0	1.000	0.6

Note: Data are presented as n (%).

Abbreviations: LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age.

^aWhen data on the Belgian obstetric population were available, significance test p values were calculated using a binomial test, Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test. p-values <0.05 (significant) are marked in bold.

En la siguiente tabla se aprecia la relación con enfermedades autoinmunes.

TABLE 2 Maternal auto-immune disease.

	Low fetal fraction (n = 37) n (%)	Low quality score (n = 111) n (%)
Auto-immune disease ^a	4 (10.8)	34 (30.6)
Autoimmune thyroid disease	1 (2.7)	11 (9.9)
Antiphospholipid syndrome (APS)	0	7 (6.3)
Systemic lupus erythematosus (SLE)	0	7 (6.3)
Inflammatory bowel disease	0	5 (4.5)
Psoriasis/psoriatic arthritis	2 (5.4)	4 (3.6)
Rheumatoid arthritis	0	1 (0.9)
Type 1 diabetes	0	1 (0.9)
Dermatomyositis	0	1 (0.9)
Henoch-Schönlein purpura	0	1 (0.9)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	0	1 (0.9)
Sjögren's syndrome	1 (2.7)	1 (0.9)
Systemic sclerosis	0	1 (0.9)
Juvenile rheumatoid arthritis	1 (2.7)	0

Note: Data are presented as n (%).

^aNumber of patients with one or more auto-immune diseases. The sum of all the autoimmune diseases is more than the number of patients with autoimmunity as some cases had more than one autoimmune disease.

TABLE 2 Maternal auto-immune disease.

	Low fetal fraction (n = 37) n (%)	Low quality score (n = 111) n (%)
Auto-immune disease ^a	4 (10.8)	34 (30.6)
Autoimmune thyroid disease	1 (2.7)	11 (9.9)
Antiphospholipid syndrome (APS)	0	7 (6.3)
Systemic lupus erythematosus (SLE)	0	7 (6.3)
Inflammatory bowel disease	0	5 (4.5)
Psoriasis/psoriatic arthritis	2 (5.4)	4 (3.6)
Rheumatoid arthritis	0	1 (0.9)
Type 1 diabetes	0	1 (0.9)
Dermatomyositis	0	1 (0.9)
Henoch-Schönlein purpura	0	1 (0.9)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	0	1 (0.9)
Sjögren's syndrome	1 (2.7)	1 (0.9)
Systemic sclerosis	0	1 (0.9)
Juvenile rheumatoid arthritis	1 (2.7)	0

Note: Data are presented as n (%).

^aNumber of patients with one or more auto-immune diseases. The sum of all the autoimmune diseases is more than the number of patients with autoimmunity as some cases had more than one autoimmune disease.

3.- Discusión y conclusiones:

La causas de no NIPT no interpretable no están ampliamente estudiadas. Mientras que la relación entre IMC y FF está clara, otros factores no están claros

La incidencia de NIPT sin resultados es un 0,27 %

En un pequeños grupo en el que se realizó un tercer análisis, en 50 % de resultado no interpretable tuvo resultado y el 75% de los de FF baja.

Se sabe que en mujeres con altos IMC, la repetición a más edad gestacional da resultados concluyentes.

Parece ser que hay más fetos masculinos en el grupo de FF bajo.

Hay claramente más obesidad en el % de no resultados en general comparado con la población belga. También hay más obesidad en el grupo de resultado no interpretable.

En relación a enfermedades autoinmunes, un tercio del grupo resultado no interpretable tenían enfermedad autoinmune.

Se han encontrado más malformaciones fetales en el grupo de FF baja, lo cual se puede relacionar con la dificultad técnica de diagnóstico de malformaciones en pacientes con IMC altos.

Ha sido estadísticamente significativo la relación en FF baja con pequeño para edad gestacional, estados hipertensivos del embarazo, parto pretérmino y diabetes gestacional.

Los datos en relación a las causas de no resultados debido a resultados no interpretables son escasos.

Se podría concluir que los pacientes con NIPT sin resultados, tienen peores resultados gestacionales pero no más tasas de aneuploidias.