

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "¿Se debería usar el test de ADN fetal en gestaciones con translucencia nuchal aumentada?"

Nombre revisor: Cristina Fernández Romero. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

J Miranda, F Paz Y Miño, V Borobio, C Badenas, L Rodriguez-Revenga, M Pauta, A Borrell. Should cell-free DNA testing be used in pregnancy with increased fetal nuchal translucency? Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 May;55(5):645-651. doi: 10.1002/uog.20397. Epub 2020 Apr 7.

2.- Resumen del Artículo:

Con la introducción del ADN fetal como un test de cribado para aneuploidías ha supuesto un desafío para el test de cribado convencional. Sin embargo, se ha visto que el test de ADN fetal no detectaría al 12-19% de las anomalías genéticas en fetos con translucencia nuchal TN>p99, cuestionándose por tanto su idoneidad en estos casos.

2.1 Introducción:

Los fetos con translucencia nuchal (TN) aumentada tienen riesgo aumentado de presentar anomalías cromosómicas y cardiacas. La TN como único parámetro estudiado detecta al 65% de los fetos con trisomía 21 con una tasa de falsos positivos del 5%. Cuando se combina con parámetros bioquímicos (test combinado del primer trimestre) la tasa de detección puede aumentar hasta el 88% con la misma tasa de falsos positivos.

La reciente introducción del test de ADN fetal ha transformado el cribado del primer trimestre ya que en gestaciones únicas puede detectar el 99% de los fetos con trisomía 21, 97% de los fetos con trisomía 18 y el 98% de los fetos con trisomía 13 con una tasa de falsos positivos del 0.3%.

Mientras que es conocido que los fetos con una TN aumentada >p99 supone un riesgo aumentado de anomalías genéticas también este aumento de la TN es un marcador de anomalías cardiacas, microdeleciones y algunos síndromes

genéticos (Noonan, Smith-Lemli-Opitz...) ninguna de las cuales puede ser detectada con el test de ADN fetal.

2.2 Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes que incluye todos los fetos con TN >p99 en el primer trimestre identificados en el Departamento de Medicina Materno Fetal del Hospital Clinic de Barcelona desde enero 2013 hasta diciembre 2017. La TN fue medida cuando la longitud cráneo-caudal (CRL) está entre 45-84mm (semanas 11+2 a 14+0 de gestación).

Todos los embarazos en los que se detectó TN >P 99 se les ofreció biopsia corial independientemente del riesgo combinado. La QF-PCR se llevó a cabo al día siguiente y 26 marcadores de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y fueron amplificados simultáneamente. Si el resultado detectaba aneuploidía ya no se realizaba análisis de microarrays, en caso de trisomía 13, 21 o monosomía x se realizaba análisis citogenético. Si el resultado era normal si se realizaba estudio de microarrays.

Respecto al estudio de DNA fetal se usaron 2 modelos: uno que estudiaba los cromosomas 13, 18 y 21 y otro que también incluía los cromosomas sexuales.

Después se realizaba una ecocardiografía fetal precoz en torno a las semanas 13-15 de gestación y se repetía en la semana 21. En fetos con QF-PCR y microarrays normales en los cuales persistía la TN aumentada (>5mm en semanas 16-17 y >6 mm en semanas 18-22) o existían otros marcadores de hidrops fetal se realizaba secuenciación de panel de genes asociados a síndrome de Noonan, junto con serología materna para CMV y parvovirus B19

2.3 Resultados:

Durante el periodo estudiado 226 gestaciones presentaban al menos uno de los fetos con TN aumentada >P99 en el primer trimestre de las cuales 198 eran gestaciones únicas y 28 múltiples (incluyendo 6 monocorial-biamniótica, 21 bicoriales y 1 bicorial-triamniótica) Ninguna de las gestaciones gemelares monocoriales-biamnióticas desarrolló síndrome de transfusión feto fetal. La mediana de edad materna fue 36 años y de edad gestacional 12+5 semanas.

En el 97% de las gestaciones se realizó biopsia corial transcervical salvo en 6 que se realizó amniocentesis unas semanas más tarde.

De las 226 gestaciones analizadas QF-PCR detectó aneuploidías típicas que eran detectadas por los dos modelos: 54 T21; 9 T18 y 5 T13. Se detectaron además 4 monosomías X y 2 trisomías X

El estudio de microarrays reveló tres anomalías cromosómicas atípicas (una trisomía 22, un mosaicismo de T21 y una traslocación disbalanceada) y 5 variantes patogénicas submicroscópicas) Dos síndromes de Noonan fueron detectados en el segundo trimestre. Lo que significa que entre un 12-19% (dependiendo del modelo usado de test de ADN fetal) no serían detectados haciendo sólo el test de ADN fetal.

De los 142 fetos sin anomalías genéticas una ecografía precoz y una ecocardiografía fetal se identificaron 15 anomalías estructurales (11% que terminaron en un aborto, 8 finalizaciones de la gestación, 3 muertes fetales intrauterinas y 3 nacidos vivos). De los 127 restantes en la ecografía del segundo trimestre se detectaron 19 anomalías estructurales. Las 108 gestaciones restantes tuvieron un resultado perinatal normal.

3.- Comentario:

Primero, lo que demuestra este estudio es que el test de ADN fetal en fetos con TN aumentada no parece ser un test válido ya que entre el 12-19% de las anomalías genéticas no serían detectadas.

Adicionalmente, la ecografía del primer trimestre sería capaz de identificar una anomalía mayor estructural en el 11% de los fetos con TN >p 99 sin anomalías genéticas.