

Estat actual i perspectives de futur en la detecció prenatal de la trisomia 21 i altres aneuploïdies^{1, 2}

Josep Sabrià Rius
Concepció Bach Vallmajor
Joan Sabrià Bach
SBP Software
Girona

Introducció

Una aneuploïdia és una cromosomopatia caracteritzada per un nombre imparell de cromosomes, ja sigui per manca d'un d'ells (monosomia) o excés (trisomia). Les trisomies autosòmiques, és a dir, aquelles que no afecten als cromosomes sexuals, representen una patologia embrionària molt comuna, especialment les dels cromosomes 21, 18 i 13, i suposen una causa freqüent d'avortament espontani en el primer i segon trimestre així com de mort en el període perinatal. La seva viabilitat depèn del cariotip essent la trisomia 21, o síndrome de Down, la forma habitual de trisomia i la que presenta una major supervivència postnatal a costa d'una important afectació del fetus i el nou nat amb múltiples anomalies congènites, retard mental, retard del creixement, etc. La prevenció primària és sempre la més desitjable per a evitar l'aparició d'una determinada patologia però en el cas de la trisomia 21 és poc eficaç ja que tan sols s'ha demostrat útil que la mare tingui fills abans dels 30 anys, el diagnòstic preimplantacional i tal vegada l'administració de dosis altes d'àcid fòlic i cianocobalamina en el període periconcepcional, la qual cosa està en estudi actualment (1).

Quan no es pot recórrer a la prevenció primària cal plantejar-se la prevenció secundària que consisteix en la detecció, el més precoç possible, dels casos afectats mitjançant mètodes diagnòstics. Però en el cas de les trisomies, per a evidenciar-les es requereix l'estudi del cariotip fetal i, en el moment actual, totes les exploracions útils per a la seva determinació comporten un procediment cruent (amniocentesi, biòpsia corial, funiculocentesi, etc.) que, a banda del seu alt cost, ocasionen un percentatge no menyspreable de pèrdues fetals no desitjades, la qual cosa impedeix una generalització del procediment a totes les dones embarassades.

Per tot això, i com alternativa per a la prevenció secundària, es planteja la utilització de mètodes de cribratge prenatal que permetin seleccionar les gestants amb una major probabilitat de ser portadores d'un fetus afectat d'una alteració cromosòmica i aplicar, tan sols en elles, les exploracions cruentes confirmatòries.

Així, un mètode de cribratge no pot presentar mai una detecció del 100 %, amb un percentatge de casos falsament positius del 0 %, ja que seria un mètode diagnòstic perfecte i no de cribratge. Sí té però, com a objectiu, apropar-se el més possible a aquestes xifres i, amb aquesta finalitat, s'han proposat successivament les nombroses aportacions científiques es descriuen en aquest article.

El concepte de risc

Des d'un punt de vista epidemiològic, el risc que presenta una embarassada de ser portadora d'un fetus afectat d'una aneuploïdia no és més que la probabilitat que el seu fetus presenti aquesta anomalia. Per a estimar aquest risc és necessari conèixer les bases estadístiques que el determinen així com els diversos factors que incideixen en la dita malaltia. A vegades, el risc se substitueix per l'oportunitat relativa (*odds ratio*) que es defineix com el quocient entre la probabilitat de patir la malaltia i la probabilitat de no patir-la.

Els procediments de cribratge prenatal de les aneuploïdies es basen en estimar (calcular) el risc que presenta cada pacient individual de ser portadora d'un fetus afectat d'aquestes alteracions en base al coneixement de l'existència de determinats factors de risc (edat, etc.) i de magnituds biològiques (marcadors) que se sap s'hi associen i establir un valor discriminant a partir del qual, es proposarà a totes les embarassades que el superin, la pràctica d'una exploració cruenta confirmatòria.

L'edat materna i l'antecedent d'un fetus afectat com factors de risc

La prevalença de la majoria de les cromosomopaties augmenta amb l'edat materna, essent aquest increment progressiu i més significatiu a partir dels 35 anys, tal com va posar de manifest la metaanàlisi publicat l'any 1987 per Cuckle, Wald i Thompson (2) per a la trisomia 21. A la probabilitat que presenta una embarassada de ser portadora d'un fetus afectat de la síndrome de Down únicament en base a la seva edat es denomina risc *a priori* per a l'edat materna.

El risc *a priori* d'una pacient que ha presentat un fetus afectat d'una trisomia en una gestació anterior és major que l'esperat en funció de la seva edat i és específic per cada anomalia cromosòmica, concretament per a les trisomies 21 i 18. Diferents autors han estudiat aquest tema i han arribat a la conclusió que el risc *a priori* per l'edat materna, en la trisomia 21, s'incrementa aproximadament el 0,42 % en el moment del part, 0,54 % en el segon trimestre i 0,77 % en el primer trimestre, la qual cosa és únicament vàlida en els casos no heretats (la no disjunció i alguns casos amb translocació en la síndrome de Down). El risc és molt més alt en els casos prèviament heretats i depèn del tipus d'herència (1). En tots els mètodes de cribratge prenatal de les aneuploïdies s'utilitza el risc *a priori* per a l'edat materna, modificat per l'antecedent d'un fetus afectat quan sigui adient, expressat com una oportunitat relativa, com a base per a totes les estimacions de risc.

Marcadors de trisomia 21, 18 i altres aneuploïdies

Un marcador d'aneuploïdia és un paràmetre d'origen fetal que ha demostrat presentar diferències, quantitatives o qualitatives, estadísticament significatives entre els fetus afectats i no afectats d'un determinat tipus d'aneuploïdia. S'han descrit i publicat marcadors útils en el primer o segon trimestre de la gestació, amb major especificitat per a la trisomia 21 o la 18, serològics materns, biomètrics, morfològics o funcionals però a efectes expositius, per la manera com s'utilitzen en les estimacions de risc, els dividirem entre aquells que

s'expressen com variables contínues amb distribució gaussiana (normal) i els que s'expressen com variables discretes dicotòmiques (present-absent).

Marcadors serològics materns i marcadors biomètrics d'origen fetal que s'expressen com variables contínues amb distribució gaussiana (normal)

L'any 1984 es va produir una gran avenç en el diagnòstic prenatal d'anomalies congènites amb l'observació, per part de Merkatz, que les concentracions d' α -fetoproteïna en el sèrum matern, emprats per a la detecció de defectes del tub neural, estaven disminuïdes en les mares portadores d'un fetus afectat d'una aneuploïdia (3). Aquesta troballa va estimular la recerca d'altres marcadors bioquímics i, entre ells, els que més èxit han tingut fins a l'actualitat han estat les concentracions en el plasma de coriogonadotropina, en les seves diverses cadenes, d'estriol no conjugat, d'inhibina A i de proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs.

Té un interès especial, per la seva alta sensibilitat per a la detecció de la síndrome de Down i altres aneuploïdies, la translucència nucal, que consisteix en una acumulació de líquid subcutani en la nuca del fetus al final del primer trimestre. L'any 1988, Snijders (4) va publicar un estudi multicèntric, realitzat en 98127 gestants no seleccionades, i va obtenir una detecció del 72 % per a la trisomia 21, i del 77 % per al total d'aneuploïdies, amb el 5 % i 8 % de falsos positius, respectivament. Aquests resultats no han estat superats fins ara per cap altre marcador bioquímic o ecogràfic únic.



Figura 1. Translucència nucal normal en un fetus de 11 setmanes.



Figura 2. Translucència nucal augmentada en un fetus de 12 setmanes.

Marcadors serològics o funcionals fetals que s'expressen com variables discretes dicotòmiques (present-absent)

L'exploració ecogràfica del fetus ha posat de manifest nombrosos marcadors morfològics i funcionals que s'associen a la presència de determinades trisomies i entre els primers cal esmentar l'absència d'ossos nasals, fèmur o húmer curts, dilatació de la pelvis renal, focus ecogènic cardíac, intestí hiperrefringent, gruix del plec nucal en el segon trimestre, etc., i entre els segons, la ecografia Doppler del ductus venós (5) i la regurgitació tricuspídea (6).



Figura 3. Ossos nasals presents en un fetus de 12 setmanes. Poden observar-se clarament dos zones ecorefringents que dibuixen un signe "=" i que corresponen respectivament, de superfície a profunditat, a la pell i os nasal. La ecorefringència situada més endavant correspon a la punta del nas.

El mètode de la versemblança

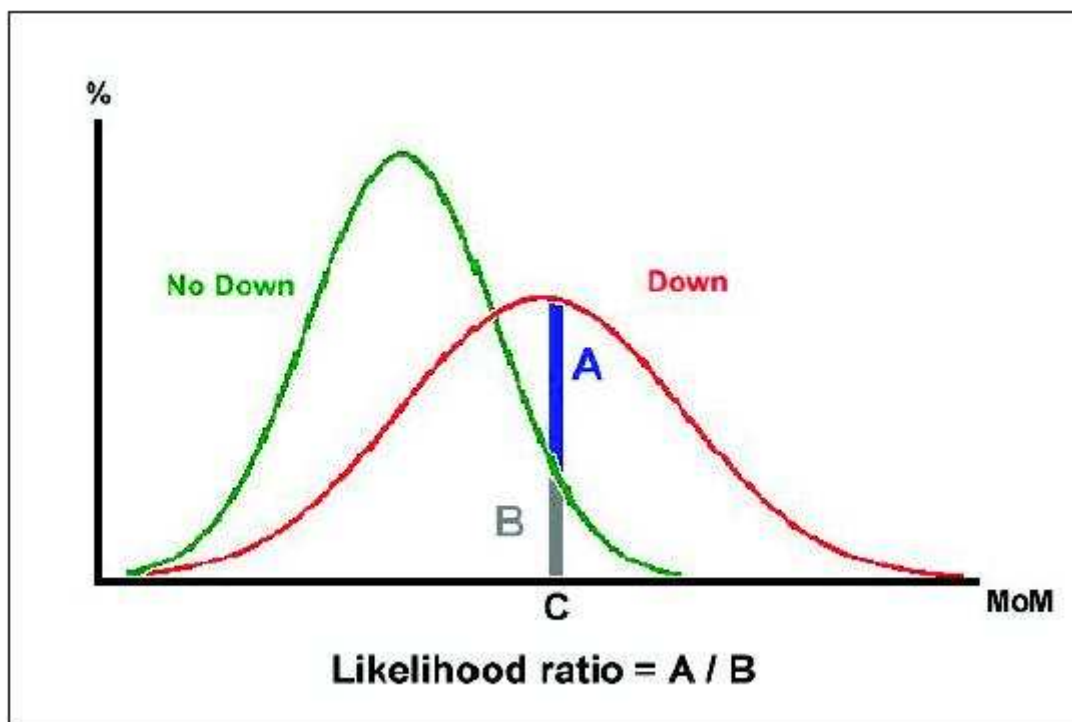


Figura 4. Càlcul de la raó de versemblança per marcador amb distribució normal (gaussiana) que s'expressa com el quocient entre les altes relatives dels segments A i B obtinguts a nivell del valor discriminant C que representa les MoM (múltiples de la mediana) del marcador estudiat.

Entre els diferents mètodes proposats per valorar la probabilitat que una determinada combinació de marcadors per a un tipus d'aneuploïdia, en una determinada pacient, indiqui que realment el fetus està afectat, el més emprat va ser plantejat, l'any 1987, per Palomaki i Haddow (7) amb el nom de mètode a la versemblança (*likelihood*) i consisteix en el càlcul de la raó de versemblança de la combinació de tots els marcadors que intervenen, previ coneixement de la distribució de freqüències dels seus valors, per a una població afecta i altra no afecta de l'aneuploïdia en qüestió així com dels coeficients de correlació entre les diferents combinacions possibles de parells de marcadors. La raó de versemblança és una manera de descriure el comportament d'una prova de criatge i conté la mateixa informació que la sensibilitat-especificitat per la qual cosa el resultat d'aquesta prova pot utilitzar-se per a estimar la probabilitat d'afectació.

El risc individual d'una embarassada de ser portadora d'un fetus afectat de síndrome de Down, o d'una altra aneuploïdia, s'estima multiplicant el risc *a priori* per l'edat materna per l'aneuploïdia específica, expressat com una oportunitat relativa, per la raó de versemblança del perfil dels seus marcadors, obtinguda a partir de les altes relatives de la distribució normal multivariant pels casos afectats de síndrome de Down, o l'aneuploïdia concreta, i els

embarassos no afectats. L'avantatge d'utilitzar les raons de versemblança radica en què permeten transformar una probabilitat o risc *a priori* (com el descrit per l'edat materna) en una probabilitat o risc *a posteriori* (coneixent una o més raons de versemblança de diferents proves de cribratge realitzades simultàniament o seqüencial per la dita patologia). Això és així mitjançant la simple multiplicació de cadascuna de les raons de versemblança (LR) per la oportunitat relativa associada a la probabilitat o risc *a priori*. O sigui es compleix que:

oportunitat relativa *a posteriori* = oportunitat relativa *a priori* x LR1 x LR2 x LR3
...

Quan una prova és dicotòmica (present-absent) ha d'utilitzar-se la raó de versemblança corresponent al resultat, positiu o negatiu. La probabilitat o risc *a posteriori* s'obté transformant novament l'oportunitat relativa en probabilitat. L'única condició que han de complir les diferents raons de versemblança que actuen com factors multiplicadors, a fi que els càlculs siguin correctes, és que les diferents proves que les determinen han de ser independents entre si, és a dir, que no ha d'haver-hi correlació entre elles.

Mètodes de cribratge que han demostrat inqüestionablement la seva utilitat

En aquest apartat es tracten únicament els mètodes de cribratge que estan avalats per nombrosos estudis prospectius i són d'aplicació clínica actual.

Cribratge del segon trimestre

És el més antic i millor estudiat dels mètodes de cribratge i es dirigeix especialment a la detecció de les trisomies 21 i 18. El 1987 Cuckle, Wald i Thompson (2) proposaren, per primera vegada, la utilització combinada de l'edat materna i la concentració d' α -fetoproteïna en el plasma per al cribratge de la trisomia 21, i van estimar una capacitat de detecció del 36 % amb un 5,4 % de falsos positius, resultats superiors als aconseguits amb la utilització de l'edat materna superior als 35 anys com únic factor de risc. Posteriorment diferents autors van suggerir associar-hi la concentració de coriogonadotropina en el plasma, amb o sense la d'estriol no conjugat (els denominats triple i doble cribratge) i més recentment s'ha proposat incorporar, com a quart marcador, la concentració d'inhibina A en el plasma (quàdruple cribratge). Amb la combinació de l'edat materna i la concentració d' α -fetoproteïna juntament amb la concentració de coriogonadotropina, ambdues en el plasma, s'obté, per a la trisomia 21, una sensibilitat d'aproximadament 60 %, la qual augmenta al voltant del 4 % si se substitueix la segona per la concentració en el plasma de la seva cadena β lliure (8), i afegint-hi la concentració d'estriol no conjugat s'arriba al 67 %. L'addició de la concentració d'inhibina A aconseguiria, segons alguns autors, arribar a una capacitat de detecció màxima al voltant del 72 %.

Cribratge del primer trimestre

La combinació, en el primer trimestre, del risc *a priori* per l'edat materna, les concentracions de proteïna A plasmàtica associada a l'embaràs i de coriogonadotropina(cadena β) lliure i la translucència nocal, en relació amb la longitud cefalo-caudal de l'embrió, assoleix una detecció, confirmada per múltiples estudis prospectius (9), tant per la trisomia 21 com pel conjunt de les aneuploïdies, d'entre el 75 i 90 % amb una taxa de falsos positius del 5 %. Els nostres resultats, en una mostra de quasi 5000 gestants no seleccionades, recolzen aquests resultats i se situen en la banda alta de la capacitat de detecció (10).

La concentració en el plasma de proteïna A plasmàtica associada a l'embaràs és el marcador més específic i s'ha observat que la seva combinació amb coriogonadotropina(cadena β) lliure en el plasma manté la capacitat de detecció des de les 8 a les 13 setmanes de gestació. Això és així malgrat la progressiva disminució de la capacitat de detecció de la concentració en el plasma de proteïna A plasmàtica associada a l'embaràs a mesura que progressa la gestació, la qual cosa es compensa per l'increment gradual que es produeix de la concentració de coriogonadotropina(cadena β) lliure en el plasma (11).

Encara que en la majoria de centres, aquest tipus de cribratge, es realitza en dos passos (generalment les mesures bioquímiques entre les 8 i les 11 setmanes i la ecografia entre les 11 i 13 setmanes) cal destacar els resultats obtinguts pel grup de Nicolaidis (12) que amb una estratègia d'un sol pas anomenada OSCAR (valoració clínica del risc en un pas) realitzada entre les 11 i 13 setmanes, aconseguix una detecció del 92 % per a una taxa de falsos positius del 5,2 %. Quan cal escollir una única setmana, els millors resultats per al cribratge de les aneuploïdies, segons diversos estudis prospectius, s'aconsegueixen en la setmana 11.

Així, en el moment actual, el cribratge bioquímic-ecogràfic del primer trimestre és el mètode, àmpliament contrastat, que presenta la major capacitat de detecció del ventall més ampli d'aneuploïdies i una major acceptació, per la seva precocitat.

Tant pel que fa al cribratge del primer trimestre com del segon, cal destacar la importància d'utilitzar medianes pròpies, estadístics poblacionals adequats a la població sotmesa a cribratge, específics per a les gestacions amb bessons, i especialment mitjanes logarítmiques decimals dels múltiples de la mediana per als casos afectats de trisomia 21 diferenciades per cada setmana de gestació (13), correcció a causa d'antecedent d'un fetus afectat previ, i, com a mínim, pel pes matern, raça i consum de tabac. També cal disposar d'una exploració amb ultrasons d'alta qualitat que permeti fixar amb gran exactitud el temps de gestació i la valoració dels marcadors ecogràfics, i d'un programari que admeti el maneig de totes aquestes variants. D'aquesta forma s'aconsegueixen els millors resultats en el cribratge de les aneuploïdies, tant a nivell poblacional com en l'estimació dels riscos específics de cada pacient individual.

Mètodes de cribratge en fase d'investigació i estudi

Les tendències actuals per a la millora del cribratge prenatal de les

aneuploïdies s'orienten en aconseguir una reducció dels falsos positius més que en augmentar la capacitat de detecció —especialment bona en el cribratge del primer trimestre—, i en aconseguir una mes precisa estimació dels riscos individuals de cada pacient. Es plantegen les estratègies següents:

Nous marcadors serològics

Està en estudi la introducció de potencials nous marcadors bioquímics: les concentracions d'antigen trofoblàstic invasiu (ITA) (14), de la proforma de la proteïna bàsica major eosinòfila (proMBP) (15), i de la desintegrina i de la metaloproteasa (ADAM12) en el plasma (16), etc.

Nous marcadors ecogràfics

La hipoplàsia dels ossos nasals en el segon trimestre amb o sense la mesura del gruix prenatal, la ecografia Doppler del ductus venòs, la regurgitació tricuspídea, la longitud de l'orella, la longitud del maxil·lar, el volum de la placenta o el gruix del cordó umbilical, etc., són alguns dels nous marcadors ecogràfics proposats per al cribratge de la trisomia 21.

Noves combinacions de marcadors

Com ja s'ha esmentat en l'apartat sobre el mètode de la versemblança, la utilització de les raons de versemblança permet combinar tot tipus de marcadors amb les úniques condicions que es conegui la raó de versemblança positiva i negativa i siguin independents entre si, en els dicotòmics, o la distribució normal i coeficients de correlació entre ells en els gaussians. La possibilitat de manejar i combinar l'edat materna i els antecedents amb un gran nombre de marcadors bioquímics, morfològics, funcionals, etc., tan sols està limitada per les condicions anteriors i per la disponibilitat d'un programari que ho permeti, donant lloc a l'estimació dels riscos individuals específics de la pacient en contraposició amb el cribratge poblacional habitual.

Noves estratègies de cribratge

Es tracta de noves formes de cribratge on es combinen successivament un o més mètodes ja ben implantats del primer i segon trimestre (cribratge seqüencial), estimació independent o no dels riscos a cada moment de la gestació (independent-dependent o contingent), amb o sense revelació dels resultats en els passos intermedis (pas a pas - integrat), incorporació dels nous marcadors ecogràfics morfològics i funcionals valorats exclusivament en el primer trimestre (dos etapes), amb o sense diferents valors discriminants en el risc per als diferents moments en els quals es realitzen les proves i per als diferents grups en què poden dividir-se les pacients en funció del risc que presenten en el primer trimestre, etc. Tots ells tenen com a objectiu aconseguir uns resultats iguals, o superiors, als aconseguits en l'estudi SURUSS (17) amb el cribratge integrat (seqüencial sense revelació) que, malgrat les crítiques metodològiques rebudes, presenta els millors resultats aconseguits fins ara en un mètode de cribratge prenatal de la síndrome de Down.

El que sembla clar, en el moment actual i en relació a aquestes noves

estratègies de cribratge, és que no s'ha de realitzar el cribratge seqüencial independent, és a dir, el cribratge del primer i del segon trimestre a la mateixa pacient i realitzar exploracions cruentes confirmatòries quan un dels dos és positiu, amb els riscos estimats independentment per a cada trimestre, ja que es produeix un nombre de falsos positius inacceptablement alt (18). Totes les altres combinacions són, en l'actualitat, objecte d'estudi i algunes d'elles aconseguen, en les simulacions, resultats molt esperançadors.

Referències

1. Cuckle HS. Primary prevention of Down's syndrome. *Int J Med Sci* 2005;2:93-9.
2. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:387-92.
3. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alphafetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
4. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;351:343-6.
5. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, *et al.* First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005;25:901-5.
6. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
7. Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:460-3.
8. Sabriá J, Cabero D, Bach C. Aneuploidy screening: ultrasound versus biochemistry. *Ultrasound Review Obstet Gynecol* 2002;2:221-8.
9. Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, *et al.* First trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenat Diagn* 2004;24:541-5.
10. Sabriá J, Borrell A, Florensa A, Vila E, Cabero D., Bach C. Cribado prenatal de aneuploidías. Metodología y recomendaciones para la aplicación de las distintas estrategias. *Prog Diag Trat Prenatal* 2004;16:83-96.
11. Bach C, Torrent S, Cabrero D, Sabriá J. Cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre. Metodología y resultados. *Prog Obs Gin* 2004;47:5-19.
12. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and

- maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-6.
13. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix ABJ, Dunstan FDJ, Williams K. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient-specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2003;40:219-31.
 14. Cole La, Omrani A, Cermik D, Bahado RO, Mahoney MJ. Hiperglycosylated hCG, a potential alternative to hCG in Down síndrome screening. *Prenat Diagn* 1998;18:926-33.
 15. Rode L, Wojdemann KR, Shalmi AC, Larsen SO, Sundberg K, Norgaard-Pedersen, *et al.* Combined first- and second-trimester screening for Down syndrome: an evaluation of proMBP as a marker. *Prenat Diagn* 2003;23:593-8.
 16. Laigaard J, Sorensen T, Fröhlich C, Pedersen BN, Christiansen M, Schiott K, *et al.* ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1086-91.
 17. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7(II).
 18. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, *et al.* First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.

Notes

¹ Aquest article va aparèixer originalment a la revista Roche Diagnostics informa l'octubre de 2006 i ha estat traduït amb l'amable autorització dels autors.

² La versió catalana ha estat preparada per Joan Nicolau i Costa, Institució de Medicina Lliure, Barcelona.

Citació recomanada per a aquest document:

Sabrià Rius J, Bach Vallmajor C, Sabrià Bach J. Estat actual i perspectives de futur en la detecció prenatal de la trisomia 21 i altres aneuploidies. *In vitro veritas* 2007;8, art. 90: <www.accll.cat/>