

Artículo de revisión

Últimos avances en el diagnóstico prenatal: DNA fetal libre en sangre materna

Dra. Bernardita Walker L.

Unidad de Medicina Materno Fetal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: bwalker@alemana.cl

Resumen

El diagnóstico prenatal hace alusión al estudio e identificación de patologías fetales durante la gestación.

En el último decenio la tasa de prevalencia de malformaciones congénitas en Chile es de 3,9%. Analising these numbers, the greatest increase can be observed in the Trisomy 21 (Down Syndrome) group.

La perinatología ha buscado la mejor forma de mejorar la tasa de detección de este grupo de mujeres, con riesgo de tener un feto con alteraciones cromosómicas, de modo de ofrecer las técnicas invasivas al menor número de pacientes, debido a que no están exentas de riesgo.

En 1997 se describe por primera vez la presencia de DNA fetal en sangre materna, y es desde entonces que múltiples estudios han intentado definir su aplicabilidad clínica.

El *test* puede ser realizado después de las 9 semanas de gestación, con excelentes resultados en el diagnóstico de Trisomía 21,18, 13 y Monosomias.

Abstract

Perinatal Diagnosis refers to the study and identification of fetal pathology during gestation.

Prevalence of congenital malformations during the last ten years in Chile was 3,9%. Analysing these numbers, the greatest increase can be observed in the Trisomy 21 (Down Syndrome) group.

Therefore, perinatology aims to improve the detection of women with higher risk of chromosomal alterations, seeking to use these invasive diagnostic techniques in as fewest patients as possible, considering the inherent risk of these procedures.

Fetal DNA in maternal blood was first described in 1997. Since then, many studies have looked for clinical applications for this technique.

This test can be done after 9 weeks of gestation, and it has proven to have excellent results in the diagnosis of trisomies 21, 18 and 13, as well as in monosomies.

El diagnóstico prenatal hace alusión al estudio e identificación de patologías fetales durante la gestación. Existen diferentes métodos diagnósticos, los cuales podemos dividir en invasivos y no invasivos. Dentro de estos últimos se encuentran métodos como la ecografía, la bioquímica materna y el estudio de DNA fetal libre en sangre materna.

Las malformaciones congénitas (MC) reúnen un grupo de alteraciones fetales de diversas causas dentro de las cuales podemos reconocer genéticas, ambientales y multifactoriales ⁽¹⁾.

Según las últimas cifras publicadas por el estudio ECLAMC (Estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas) en el último decenio la tasa de prevalencia de MC en Chile es de 3,9%, con un incremento significativo en relación al decenio anterior (2,9%) y al subanalizar estas cifras el mayor incremento se encuentra en niños nacidos con Trisomía 21 (Síndrome de Down) ⁽²⁾.

Uno de los objetivos de la evaluación ecográfica de primer trimestre es el *screening* de las aneuploidias (alteraciones cromosómicas como la Trisomía 21, Trisomía 18 y Trisomía 13 entre otras), de modo de identificar aquellos embarazos de alto riesgo que requieren técnicas invasivas para la confirmación del diagnóstico (biopsia de vellosidades coriales, Amniocentesis o Cordocentesis), de tal forma que nos permita informar y aconsejar a las pacientes en forma integral.

El principal factor de riesgo de aneuploidias es la edad materna, la cual le confiere un riesgo directamente proporcional, siendo este mayor sobre los 35 años.

Hoy en día, en Chile, las técnicas utilizadas en el *screening* materno de aneuploidias constan principalmente de la modificación del riesgo basal de una mujer según su edad en base a parámetros ecográficos de primer trimestre o llamada ecografía 11-14 semanas en la cual se evalúan ciertas mediciones fetales como la translucencia nuchal (TN), la presencia de hueso nasal (HN), reflujo tricuspídeo y el ductus venoso. Al utilizar la combinación de estos riesgos (edad materna +TN) se logra una tasa de detección para dichas aneuploidias de un 80% con una tasa de falsos positivos de un 5%. Si a lo anterior le sumamos la bioquímica materna (B Gonadotropina coriónica y PAPP-A) logramos una tasa de detección del 90% manteniendo una tasa de falsos positivos del 5% ⁽³⁾. Quiere decir que utilizando los métodos actuales podríamos someter a procedimientos invasivos a un 5% de embarazos cuyos fetos no están enfermos.

En los últimos años la perinatología ha buscado la mejor forma de mejorar la tasa de detección de este grupo de mujeres con riesgo de tener un feto con alteraciones cromosómicas, de modo de ofrecer las técnicas invasivas al menor número de fetos sanos pero identificando al mayor número de fetos enfermos, esto debido a que las técnicas invasivas no están exentas de riesgos tales como el aborto y la rotura prematura de membranas, entre otras.

Bajo este principio es que en los últimos años ha ganado gran relevancia el diagnóstico prenatal no invasivo mediante el estudio de DNA libre fetal en sangre materna.

El año 1997 Lo et al. publica por primera vez la presencia de material genético de origen fetal en sangre materna, detectando la presencia de material genético masculino (cromosoma Y) en el plasma de mujeres embarazadas de fetos de sexo masculino, no así en embarazadas de fetos de sexo femenino o mujeres no embarazadas ⁽⁴⁾, demostrándose que un 4-6% del DNA libre en plasma materno es de origen fetal. Su concentración aumenta a mayor edad gestacional y desaparece rápidamente después del parto.

El origen de este DNA pareciera ser en su mayor parte de origen placentario, ya que estudios han demostrado su presencia tan temprano como a las 6 semanas de gestación, cuando aún no existe unión de la circulación feto materna ⁽⁵⁾.

Las primeras aplicaciones en la práctica clínica fueron en el diagnóstico del sexo fetal, enfermedades ligadas al cromosoma X y determinación del Rh fetal en la evaluación de mujeres en riesgo de Isoinmunización ⁽⁶⁾.

Hoy en día su aplicabilidad clínica está enfocada en el *screening* de aneuploidias, de modo de mejorar las tasa de detección y disminuir los falsos positivos.

Las preguntas que surgen entonces son ¿A quiénes puedo realizar este *test*? ¿Cuándo puedo realizarlo? ¿Qué certeza diagnóstica tiene? ¿Cuál es su rendimiento en comparación con las técnicas actuales?

Desde el año 2011 y hasta la fecha, múltiples publicaciones han intentado responder estas preguntas. Hoy sabemos que el *test* debe ser realizado después de las 9 semanas de gestación ya que antes se encuentra asociado a una

baja fracción libre de DNA, por lo tanto podemos tener un número elevado de muestras no detectables ⁽⁵⁻⁷⁾.

Con respecto a la población a estudiar, los primeros estudios estuvieron enfocados en evaluar el rendimiento de este *test* en población de alto riesgo (aquellas catalogadas como de alto riesgo según *screening* ecográfico más bioquímica materna) demostrando tasas de detección del 100% y 98% para T 21 y T18 respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 0% ⁽⁸⁾. Nicolaidis et al. el año 2012 publica en el American Journal of Obstetrics & Gynecology un estudio de más de 2000 pacientes embarazadas de primer trimestre en quienes se compara la tasa de detección de T21-T18 mediante DNA fetal libre en plasma materno *v/s screening* combinado de primer trimestre o *screening* estándar (TN+HN+DV+RT+ Bioquímica materna) demostrando una tasa de detección del 100% de las trisomías con una tasa de falsos positivos <0,1% para el estudio mediante DNA fetal, en comparación con *screening* estándar en donde la tasa de detección del 100% se acompaña de una tasas de falsos positivos que llegaba al 4.5% ⁽⁹⁾. De este modo se abre una ventana a la posibilidad de utilizar este *test* en población general.

Es entonces en el año 2015 en que Norton et al. viene a reafirmar este concepto realizando un estudio comparativo de estas técnicas en embarazos únicos de población general con más de 15.000 pacientes, demostrando que el DNA fetal libre en sangre materna tiene una sensibilidad y especificidad mayor a la encontrada utilizando el *screening* estándar con una tasa de falsos positivos 100 veces menor, en el diagnóstico de trisomía 21, tanto en población de alto riesgo como en aquellas de bajo riesgo ⁽¹⁰⁾.

La principal debilidad de esta nueva técnica son sus costos, 4-5 veces mayores al *screening* estándar, los que la hacen no accesible a la población general. Es por esto que las principales sociedades de perinatología actual consideran adecuada la aplicabilidad de este *test* en población de alto riesgo o riesgo intermedio con la idea principal de disminuir el número de procedimientos invasivos, teniendo en cuenta que la tasa de detección y falsos positivos para el diagnóstico de T21, 18, 13 y Turner con esta nueva técnica es de 99,3%- 0,1%, 96,9%-0,09%, 87,3%- 0,23% y 90,3%-0,23% respectivamente ^(7,11,12).

Otro punto importante de mencionar es que hay un grupo específico de embarazos en los cuales existe menos información; los embarazos gemelares. Si bien el estudio de DNA fetal libre en sangre materna se puede realizar en dichos embara-

zos, los resultados no son comparables a los reportados para los embarazos únicos. Sarno et al. en una publicación reciente reporta tasas de detección de T21 del 100% y 60% para T18 Y 13 con una tasa de falsos positivos de 0%, similar a lo reportado previamente. Es importante mencionar que el número de casos incluidos en dichos estudios es muy pequeño en comparación a los realizados en embarazos únicos, por lo que aún se requiere mayor información ⁽¹³⁾.

Grandes avances se han hecho en los últimos años para optimizar el diagnóstico prenatal, y el estudio del DNA libre en sangre materna es claramente uno de ellos.

Si bien aun no queda claro si este nuevo examen es capaz de reemplazar a los utilizados actualmente en el *screening* de aneuploidias fetal, su implementación y uso en casos seleccionados parece ser hoy en día una adecuada herramienta en el enfrentamiento del diagnóstico prenatal, con el objetivo de disminuir el uso de técnicas invasivas.

Referencias

1. Hubner M, Ramirez R, Nazer J. Malformaciones congénitas diagnóstico y manejo neonatal. 2004 Editorial Universitaria.
2. Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010 Rev. méd. Chile 2014; vol.142 no.9
3. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11-14 weeks. Prenat Diagn 2011; 31:7-15.
4. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997 Aug 16; 350 (9076): 485-7.
5. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, et al. Early detection of cell free fetal DNA in maternal plasma. Early Human Development (2007) 83, 563-566.
6. Pertl B, Bianchi DW. Fetal DNA in maternal Plasma: emerging clinical applications Obstet Gynecol 2001 sep; 98 (3): 483-90.
7. Gratacos E, Nicolaidis KH. Clinical Perspective of cell free DNA testing for fetal aneuploidies. Fetal Diagn Ther 2014;35:151-155.
8. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, et al. Chromosome selective sequencing of maternal plasma Cell free DNA for first trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 322.e1-5.
9. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Non Invasive prenatal testing fo fetal trisomies in a routinely screened first trimester population. Am J Obstet Gynecol 2012; 207:374.e1-6.
10. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med 2015; 372:1589-97.
11. Cuckle H. Strategies for implementing cell free DNA testing. Clin Lab Med 36 (2016) 213-226.
12. Mackie FL, Hemming K, Allen S, et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG. 2017 Jan;124(1):32-46.
13. Sarno L, Revello R, Hanson E. Prospective first trimester screening for trisomies by cell free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:705-711.