

Casos clínicos: Test Prenatal No Invasivo (VISIÓN NIPT)



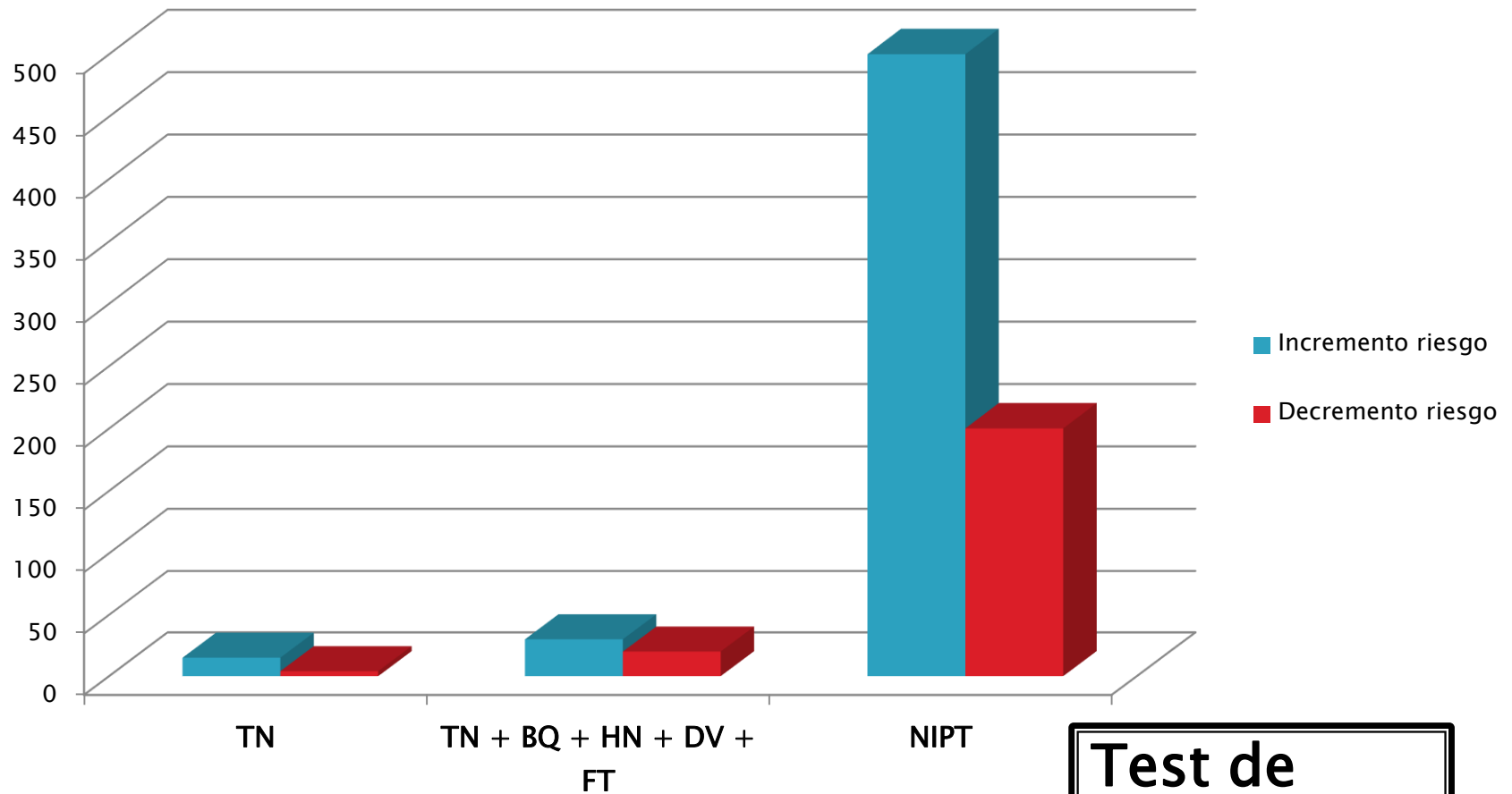
Héritas

Medicina de precisión

CIBIC + INDEAR

Lic. Guadalupe Méjico
Dra. Ivana Canonero

Variaciones del riesgo

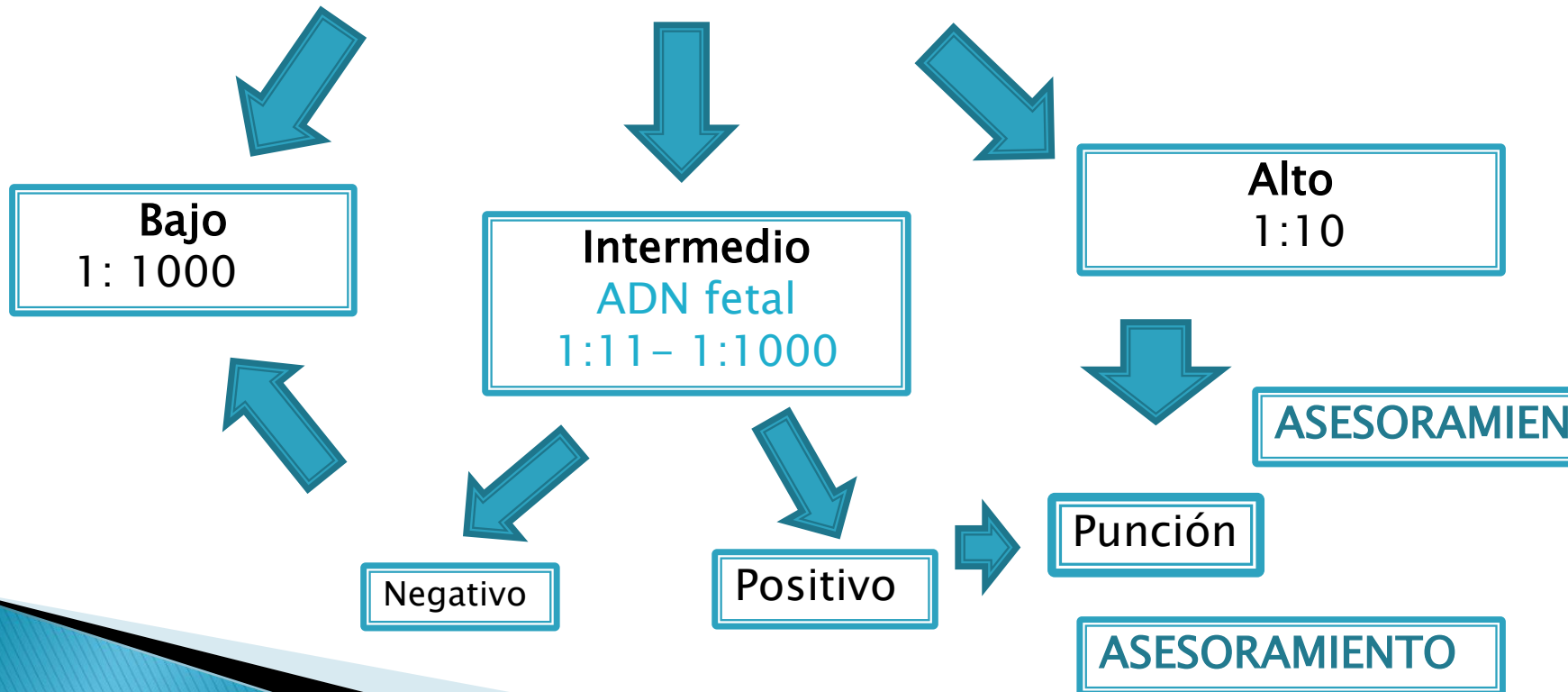


**Test de
Screening
avanzado**

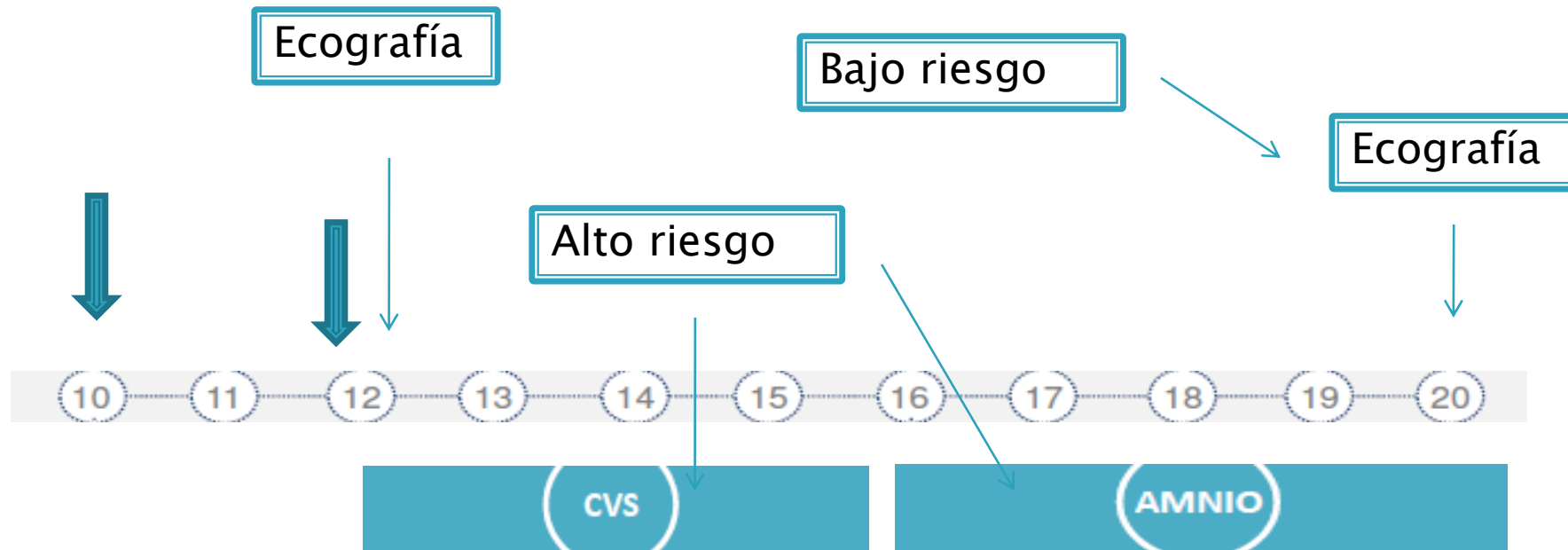
Screening Combinado del 1er Trimestre

Edad + Ecografía + marcadores bioquímicos

Cálculo de riesgo de aneuploidía



Indicaciones NIPT



Alto riesgo

- NIPT positivo
- TN > 3,5mm
- Malformaciones ecográficas



Cariotipo
Microarrays

204 Test NIPT

EUPLOIDES
 159 (78.3%)

ANEUPLOIDÍAS
 37 (17.8%)

%FF: 9,9
 EG: 14,5
 EM: 34,3

T21
 N= 18 (8.9%)
 %FF: 13,7
 EG: 15,1
 EM: 37

T18
 N=8 (4%)
 %FF: 8,5
 EG: 19,1
 EM: 41,5

T13
 N=2 (1%)
 %FF: 8,73
 EG:22
 EM:38

Turner
 N=3 (1.5%)
 %FF: 9,9
 EG: 9
 EM: 31

RARAS (7,9,14,22)
 N=5 (2.5%)
 %FF: 10,8
 EG:15,5
 EM:37

Ecografías normales: 76 (63,3%)
 Fenotipo normal: 22(18,3%)
 Sin datos: 5 (4,2%)

Screening Alto
 Riesgo
 Cariotipo T21

Eco anormal
 Cariotipo T18

Eco anormal
 Cariotipo T13

Aborto
 espontáneo

-RCIU c/Muerte fetal
 -Aborto espontáneo
 -Feto normal,
 mosaico placentario

RECHAZADAS/REPETIDAS
 8 (3.9%)

Baja calidad o baja %FF

50 muestras positivas control interno con
 100% de reproducibilidad de resultados

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

EDAD GESTACIONAL

13 sem

FRACCIÓN ADN FETAL

7.14 %

ANEUPLOIDÍAS DETECTADA

Trisomía 21

HALLAZGOS INCIDENTALES

NO DETECTADOS

CROMOSOMA Y

DETECTADO

CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES

18, 13, X, 7, 9, 14, 15, 16, 22

Resultados detallados

Condición testada	% Riesgo
Trisomía 21	
Trisomía 18	
Trisomía 13	
Monosomía X	
Otras Trisomías	

Anexo 2. Puntajes detallados

Puntaje	Cromosoma 21	Cromosoma 18	Cromosoma 13
Z	11.42	-1.84	0.83
ZZ	10.03	-0.76	0.17
MAI	5.04	-0.31	0.1
MAR	-0.08	NO	NO

Anexo 3. Performance descripta del test usando esta metodología

Cromosoma	Performance
T21	Sensibilidad 99.1%
T21	Especificidad 99.9%
T18	Sensibilidad 99.9%
T18	Especificidad 99.6%
T13	Sensibilidad 91.7%
T13	Especificidad 99.4%

Anexo 4. Parámetros de calidad de la muestra

Muestra	QS (1)	MAPQ30 (2)
5155273	1.07	38708815

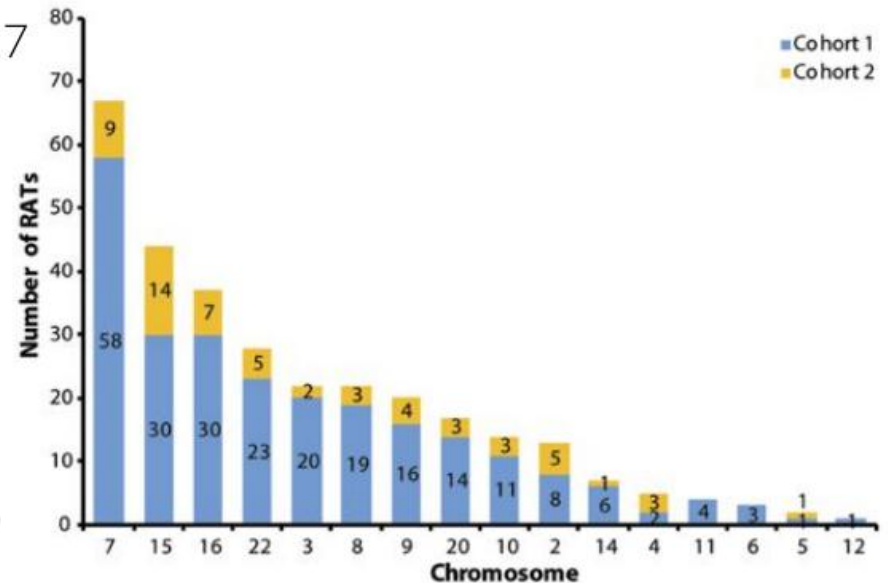
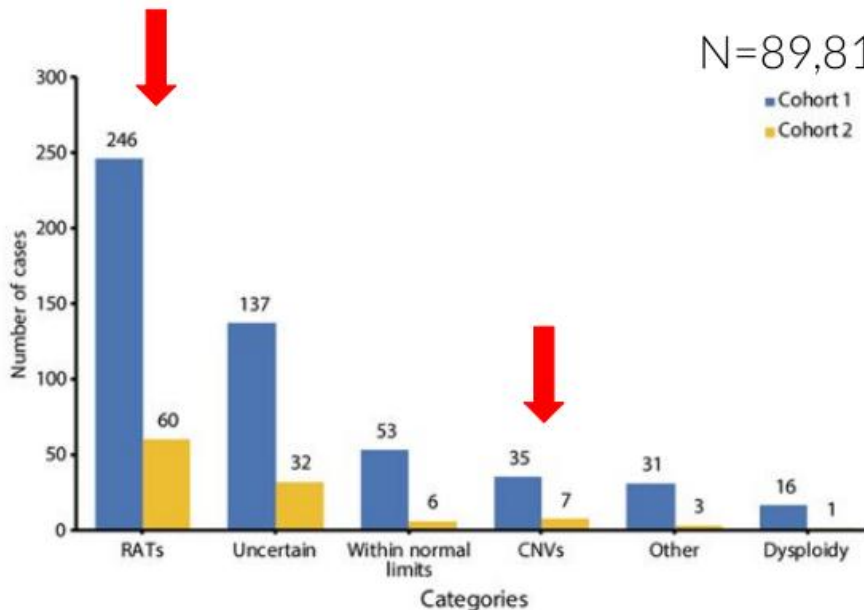
PREGNANCY

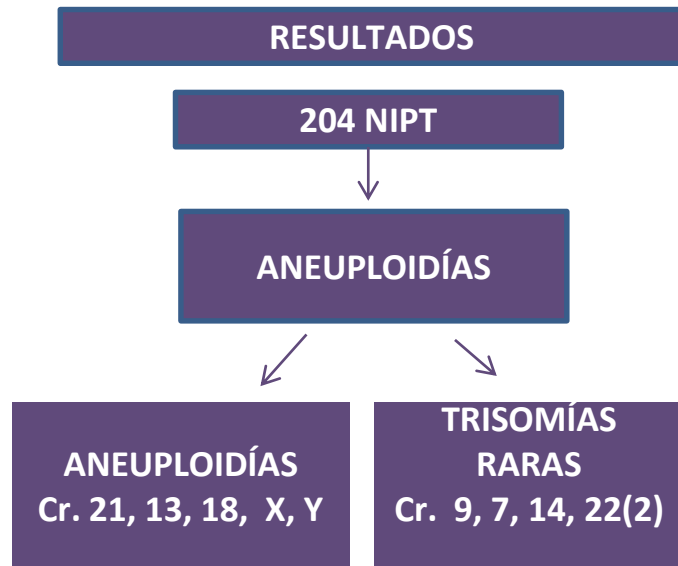
Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of fetoplacental disease

Mark D. Pertile,^{1,2*} Meredith Halks-Miller,^{3,4*} Nicola Flowers,¹ Catalin Barbacioru,⁴ Sarah L. Kinnings,³ Darcy Vavrek,³ William K. Seltzer,³ Diana W. Bianchi^{3,6†}

-Las trisomías raras son más comunes que las CNVs

-Las trisomías 7, 15, 22 y 16 son más prevalentes y se asocian con pérdida de embarazo





- Afeción feto placentaria con RCIU
- Aborto espontáneo
- Mosaicismo fetal verdadero
- Disomía uniparental
- Abortos espontáneos
- Verdadero mosaico fetal

Relación FT/FF
≈1: peor pronóstico
< 1: mejor pronóstico

Embarazo 12 + 1 W

Findings	Alive fetus
Fetal heart activity	visualised
Crown-rump length (CRL)	51.8 mm
Nuchal translucency (NT)	1.3 mm
Placenta	anterior
Cord	3 vessels



Fetal anatomy:

See adjunted report.

Maternal Serum Biochemistry:

Sample taken on: 15 March 2017, analysed on: 16 March 2017, Equipment: Manual Delfia.

Free β -hCG	48.9 IU/l	equivalent to 1.045 MoM
PAPP-A	0.490 IU/l	equivalent to 0.250 MoM
PIGF	11.820 pg/l	equivalent to 0.354 MoM

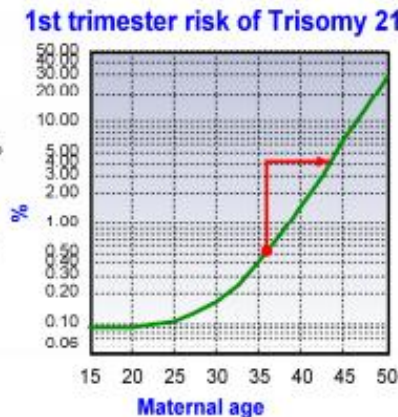
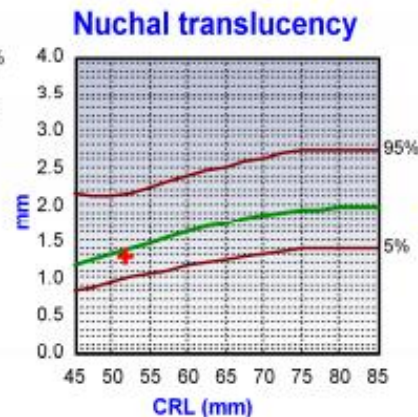
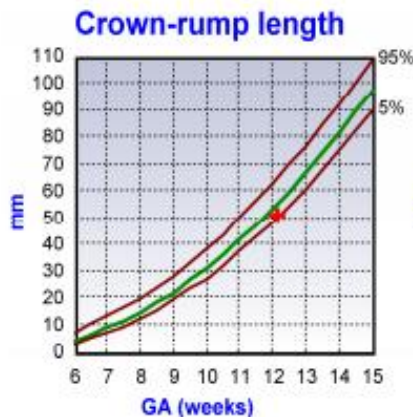
Uterine artery PI:	2.30	equivalent to 1.310 MoM
Mean Arterial Pressure:	83.2 mmHg	equivalent to 1.020 MoM

Risks / Counselling:

Patient counselled and consent given.

Operator: alejandra colubriale, FMF Id: 68304

Condition	Background risk	Adjusted risk
Trisomy 21	1: 171	1: 24
Trisomy 18	1: 392	1: 1464
Trisomy 13	1: 1236	1: 109
Preeclampsia before 34 weeks		1: 45
Fetal growth restriction before 37 weeks		>1: 4



Embarazo 25 W/27 +6 W

CONCLUSIONES:

- ≡ RCIU precoz.
- ≡ Alteración de la morfología de onda de flujo en arteria umbilical y cerebral media con signos de redistribución de flujo sanguíneo sin afectación significativa actual del flujo venoso.

BIOMETRIA

- DBP:** 63 mm. Corresponde al promedio para 25 semanas 4 días.
C Cef: 225 mm. Corresponde al promedio para 24 semanas 4 días.
CAbd: 191 mm. Corresponde al promedio para 23 semanas 6 días.
Fémur 35 mm. Corresponde al promedio para 21 semanas 2 días.
Peso fetal: 558 grs.

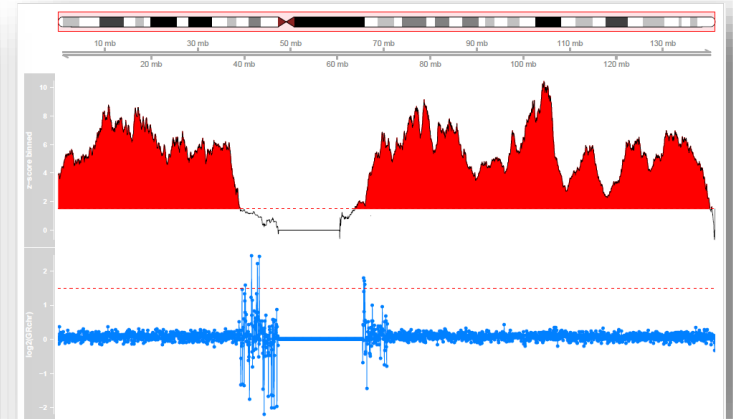
CONCLUSIONES:

- ≡ Demuestra crecimiento disminuido para la edad gestacional con un peso estimado de 558 gramos que corresponde al promedio para 23 semanas encontrándose por debajo del percentil 1. RCIU marcado. Hay 5 semanas de diferencia respecto de la edad gestacional calculada por FUM.
- ≡ Actividad fetal conservada.
- ≡ Estudio Doppler alterado con redistribución de flujo. Por el momento sin dilatación marcada del ductus venoso.

- ▶ QF-PCR: normal
- ▶ Cariotipo en vellosidad corial: 47, XX + C
- ▶ NIPT: detectó TRISOMÍA 9

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

EDAD GESTACIONAL 27 sem	FRACCIÓN ADN FETAL 13.79 %
ANEUPLOIDÍAS DETECTADA Trisomía 9	HALLAZGOS INCIDENTALES NO SOLICITADOS
	CROMOSOMA Y NO DETECTADO
	CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES 21, 18, 13, X, 7, 14, 15, 16, 22



Resultados

Trisomías	
Trisomía 21	NO Detectada
Trisomía 18	NO Detectada
Trisomía 13	NO Detectada
Trisomía 9	DETECTADA
Sexo Fetal	
Cromosoma Y	NO Detectado

Valores de referencia

Score	Normal	Trisomía
Z	Menor a 2.5	Mayor a 3
ZZ	Menor a 2.5	Mayor a 3
MAI	Menor a 1	Mayor a 1.5
MAR	No	Menor a 1

Resultados

Score	Trisomía.21	Trisomía.18	Trisomía.13	Trisomía.9
Z	-0.79	-1.01	-1.28	22.35
ZZ	-0.2	-0.24	-0.29	31.14
MAI	-0.32	-0.48	-0.39	5.43
MAR	NO	NO	NO	-0.24

- ▶ Cariotipo en Líquido amniótico: 46, XX
- ▶ MOSAICO CONFINADO A PLACENTA
- ▶ EL EMBARAZO SE DETUVO ESPONTÁNEAMENTE

Héritas Score

Edad: 32 años

Semanas: 9 + 4

Fracción fetal: 12,86

Relación: FT/FF: 0,5

Mosaico placenta/Feto
sano

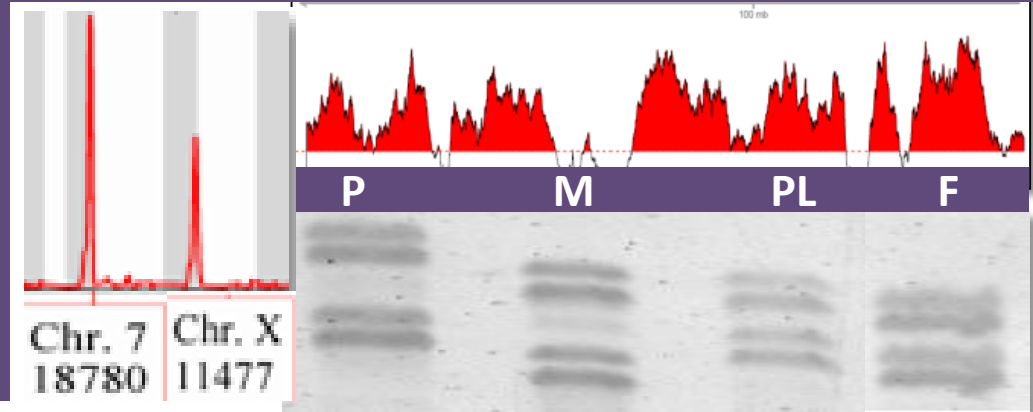
Z: 10,93

ZZ: 7,40

MAI: 2,81

MAR:-0,14

TRISOMÍA 7



Falso positivo

Mosaico placentario

Verdadero mosaicismo fetal

Disomía uniparental



TRISOMÍA 14

Edad: 42 años

Semanas: 9

Fracción fetal: 4,52

Relación: FT/FF: ≈ 1 (95%)

Aborto espontáneo

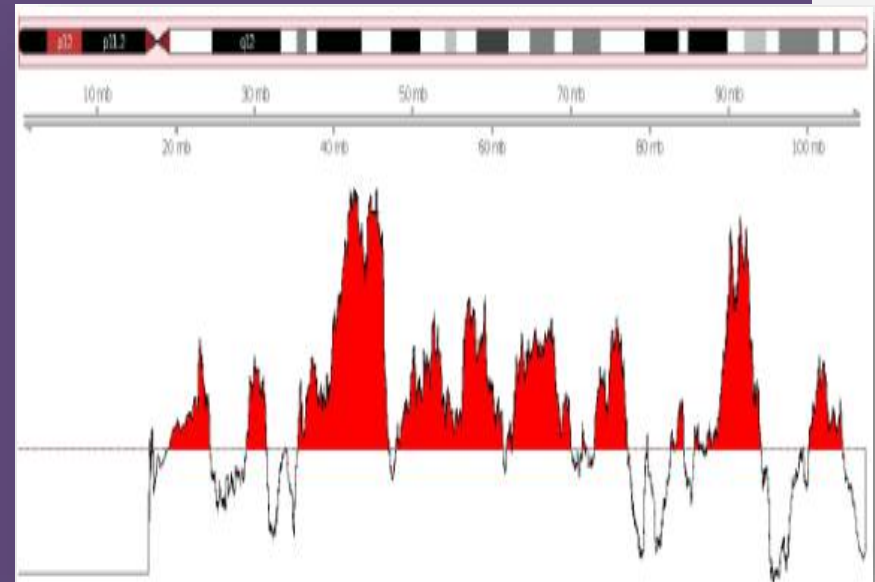
Héritas Score

Z: 6,41

ZZ: 4,89

MAI: 1,86

MAR: -0,13



Detección de Trisomía 22 por NIPT

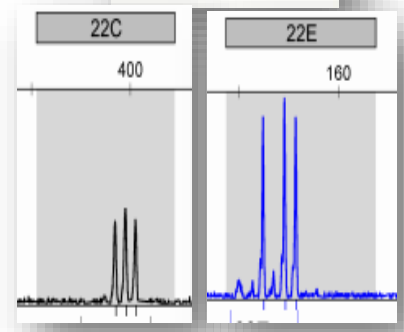
Paciente de 33 años, cursando su primer embarazo, a las 13 semanas realizó screening combinado del primer trimestre que indicó riesgo aumentado de aneuploidías por presencia de hendidura labio alvéolo palatina bilateral, hueso nasal hipoplásico, translucencia nucal aumentada de 5,2 mm, y arteria umbilical única.

Se asesoró a la paciente y decidió realizar prueba invasiva de vellosidades coriales en semana 14. La QF-PCR y el cariotipo confirmaron una **Trisomía 22 no mosaico**.

En semana 15 se ofreció a la paciente realizar **NIPT Héritas Visión** para validar la detección de esta aneuploidía, y el test detectó la **Trisomía 22** no mosaico (relación Fracción Trisómica/Fracción Fetal = 1 para cromosoma 22, indicando un no mosaico, con trisomía homogénea a nivel placentario).



Cariotipo vellosidad corial 47, XX + 22



QF-PCR en vellosidad corial XX + 22

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

EDAD GESTACIONAL
15 sem

FRACCIÓN ADN FETAL
10.01 %

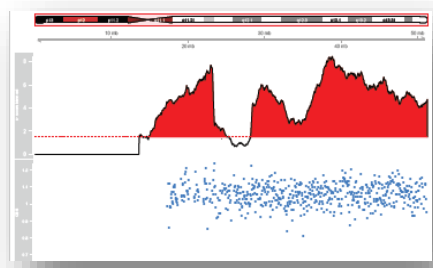
ANEUPLOIDÍAS DETECTADA
Trisomía 22

HALLAZGOS INCIDENTALES
NO DETECTADOS

CROMOSOMA Y
NO DETECTADO

CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES
21, 18, 13, X, 7, 9, 14, 15, 16

Puntaje	Cromosoma 21	Cromosoma 18	Cromosoma 13	Cromosoma 22
Z	1.8	-2.86	0.86	9.98
ZZ	0.61	-1.15	0.26	5.90
MAI	0.61	-0.63	0.26	4.92
MAR	NO	NO	NO	-0.18



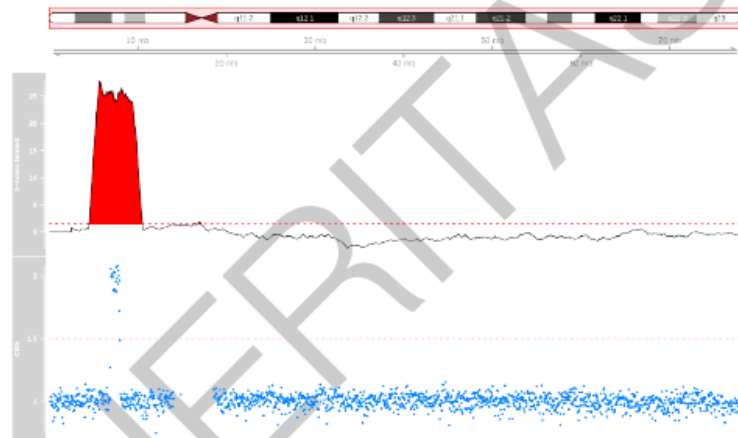
Embarazo en curso, cursando semana 22 de gestación, con control clínico y ecográfico estricto

Resultados detallados

Score	Trisomia.21	Trisomia.18	Trisomia.13
Z	-0.1	3.37	0.45
ZZ	-0.09	3.04	0.33
MAI	0.02	-0.86	0.09
MAR	NO	-0.02	NO

Valores de referencia

Score	Normal	Trisomia
Z	Menor a 2.6	Mayor a 3
ZZ	Menor a 2.6	Mayor a 3
MAI	Menor a 1	Mayor a 1.5
MAR	No	Menor a 1



Resultados

Condición testeada	% Riesgo a priori *	% Riesgo personalizado **	Resultado
Trisomia 21	0.56%	< 0.01%	NO Detectada
Trisomia 18	0.29%	< 0.01%	Sospechada
Trisomia 13	0.29%	< 0.01%	NO Detectada
Sexo Fetal		Resultado	
Cromosoma Y		Detectado	

CASE REPORT

Open Access



A 18p11.23-p11.31 microduplication in a boy with psychomotor delay, cerebellar vermis hypoplasia, chorioretinal coloboma, deafness and GH deficiency

Mara Giordano¹, Valentina Muratore², Deepak Babu¹, Cristina Meazza² and Mauro Bozzola^{2*}

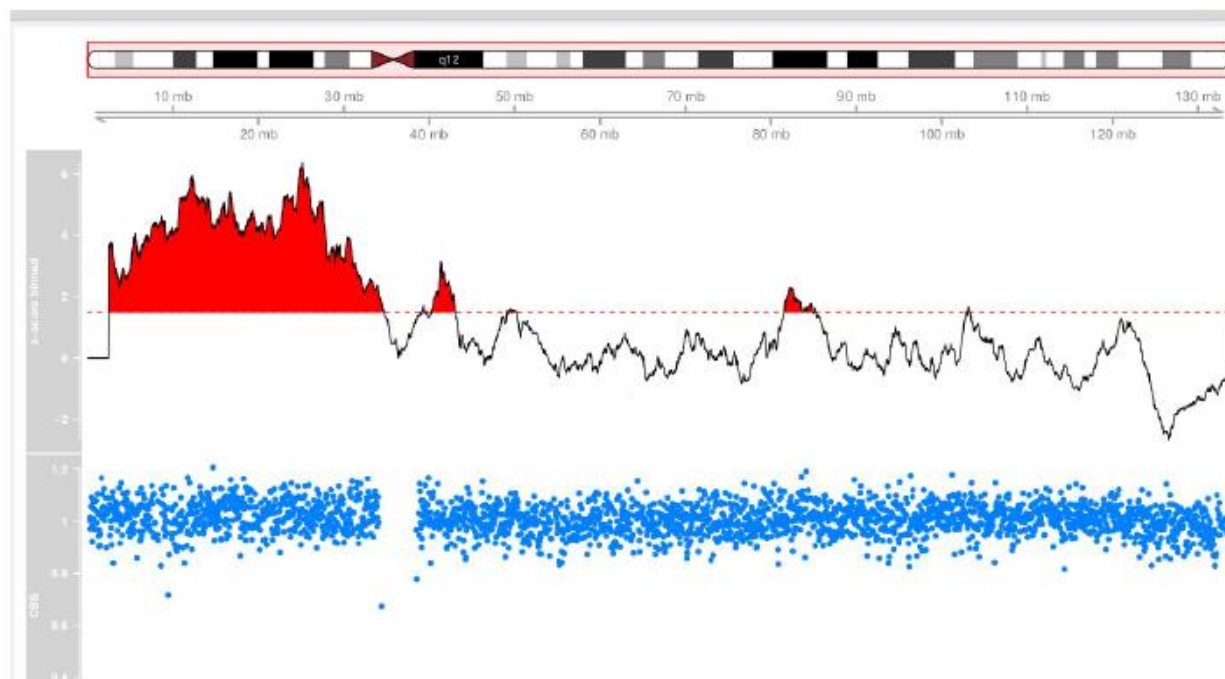
12 semanas
EMA
FF: 9,9

Score	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
Z	0.43	-1.05	-0.8
ZZ	0.33	-0.72	-0.54
MAI	0.19	-0.07	-0.19
MAR		0	00.01

Otros cromosomas

Score	Trisomia 1	Trisomia 2	Trisomia 3	Trisomia 4	Trisomia 5	Trisomia 6	Trisomia 8	Trisomia 10	Trisomia 11	Trisomia 12	Trisomia 17	Trisomia 19	Trisomia 20
Z	0.26	-0.17	-1.43	-0.01	-0.8	0.68	-0.4	0.63	-1.7	4.98	1.45	0.68	-2.29
ZZ	0.21	-0.1	-1.01	0.02	-0.54	0.5	-0.26	0.47	-1.21	5.52	1.07	0.5	-1.69
MAI	0.1	0.1	-0.32		0-0.17	0.21	-0.11	0.1	-0.39	0.43	0.47	0.52	-0.87
MAR	-0.01	-0.01	0.02		00.01	-0.02	0.01	-0.01	0.02	-0.02	-0.02	-0.02	0.02

Chr12



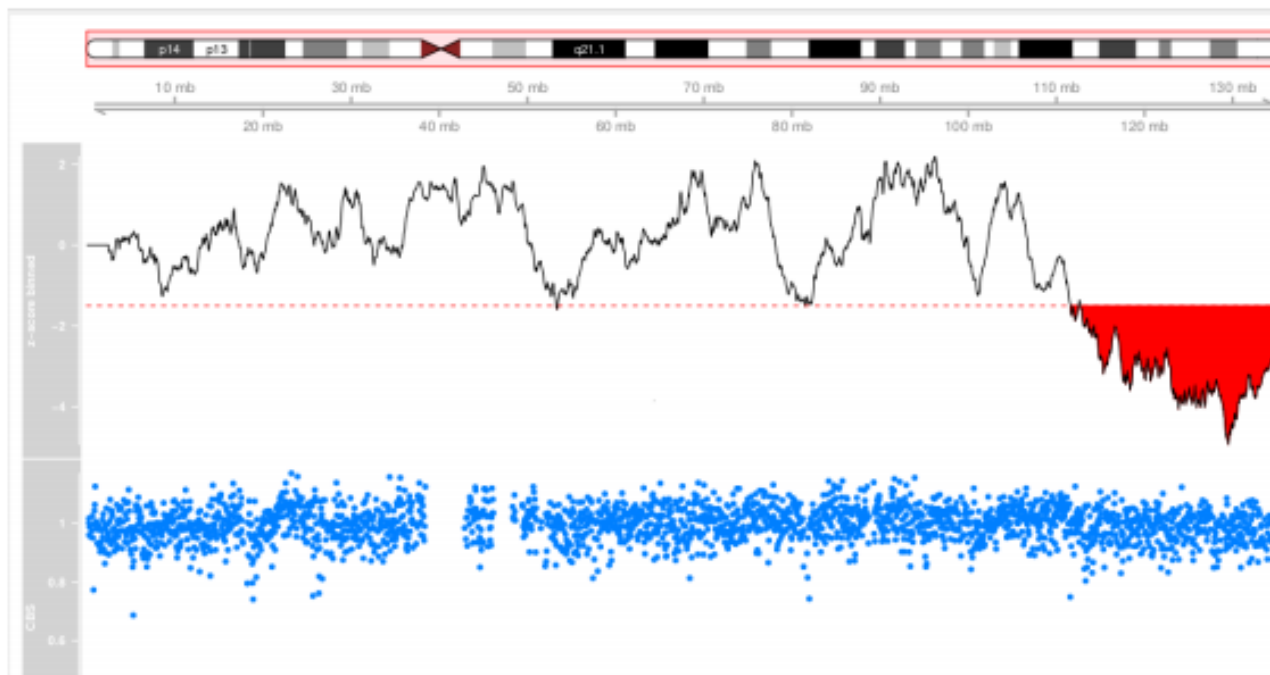
Trisomía 12p

- ▶ Presencia de malformaciones craneofaciales (cara redonda, mejillas prominentes, frente abombada en su parte superior, puente nasal ancho y plano, nariz corta con narinas antevertidas, philtrum alargado, labio inferior prominente y evertido, orejas de implantación baja, helix con pliegues anormales y antihelix protuberante), retraso en el crecimiento pre y postnatal, retraso mental y psicomotor, hipotonía generalizada, manos cortas y anchas y/u otras anomalías.

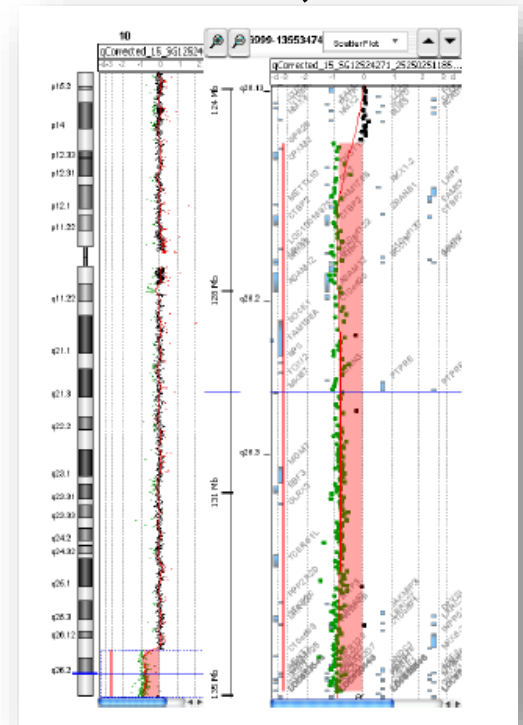
Microdeleciones

cromosoma	inicio	final	bin inicio	bin final	z-score	ratio	resultado	sindrome
4	16425000	16575000	328.5	331.5	8.94353560319365	1427	detectado	NA
10	111575000	127575000	2231.5	2551.5	-3.12229589197941	0.9905	detectado	evento >10MB
16	9225000	9325000	184.5	186.5	9.17023010825019	1.4405	detectado	NA
21	31425000	31775000	628.5	635.5	3.27519022978111	1111	detectado	NA

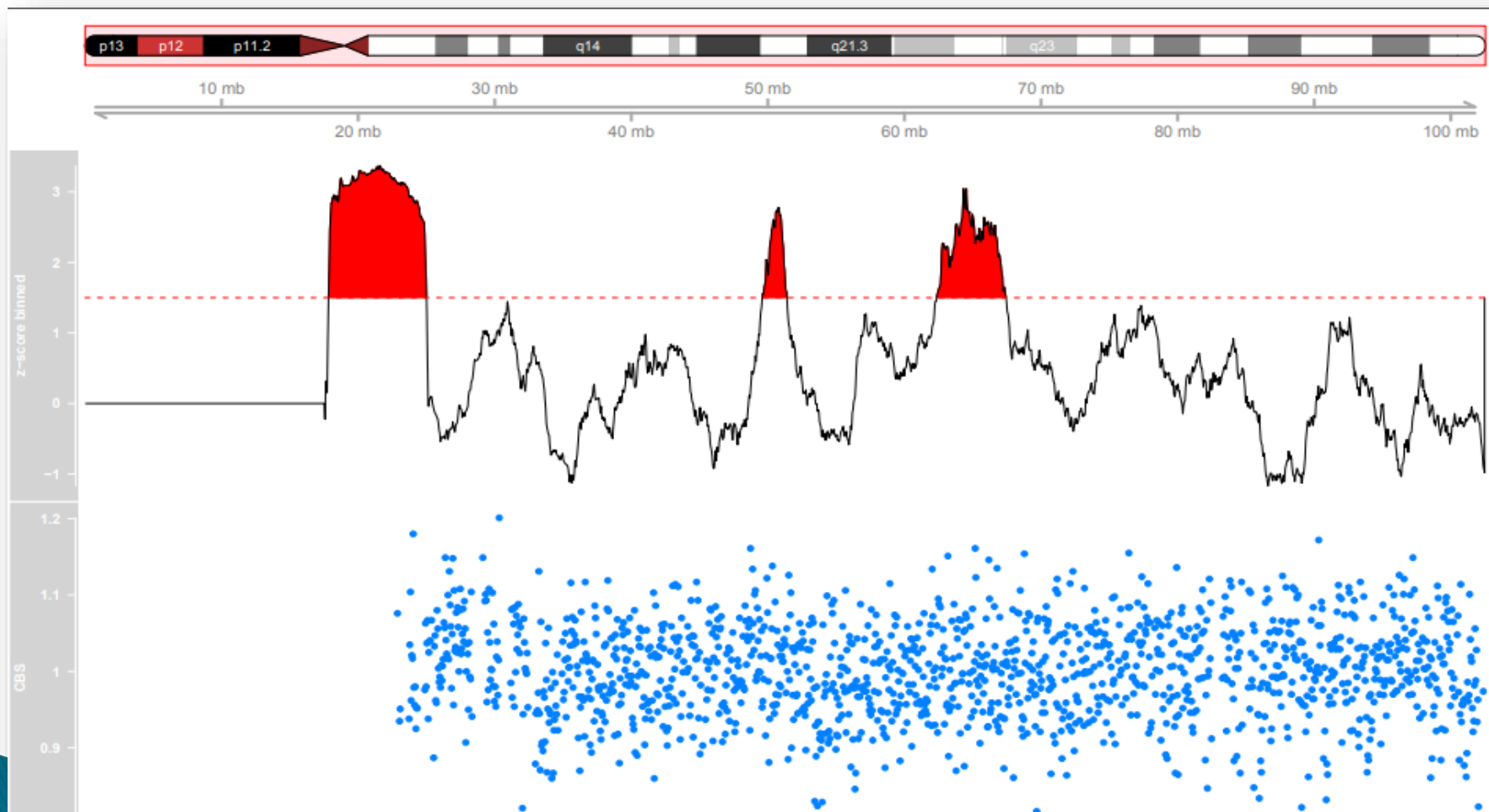
En el cromosoma 10 se ve un evento de delección mayor a 10MB y se aprecia también en el gráficos



- ▶ Las deleciones terminales en 10q se han asociado a un fenotipo característico (síndrome de deleción 10q26 (OMIM 609625), que incluye retraso del crecimiento pre y postnatal, microcefalia, dismorfias craneofaciales, retraso del desarrollo y del lenguaje, discapacidad intelectual, así como alteraciones cardíacas, urogenitales y neuropsiquiátricas.



Score	Trisomía 7	Trisomía 9	Trisomía 14	Trisomía 15	Trisomía 16	Trisomía 22
Z	0,6	-1,32	0,24	2,72	-0,49	0,23
ZZ	0,63	-1,22	0,29	3,18	-0,4	0,28
MAI	0,31	-0,3	0,16	0,4	-0,16	-0,21
MAR	0,01	0,04	0,02	0,01	0,03	0,03



First Trimester Ultrasound:

Gestational age: 12 weeks + 0 days from dates

EDD by scan: 11 February

Findings

Alive fetus

Resultados detallados

Score	Trisomia.21	Trisomia.18	Trisomia.13	Trisomia.22
Z	1.8	-2.86	0.86	0.98
ZZ	0.61	-1.15	0.26	5.90
MAI	0.61	-0.63	0.26	4.92
MAR	NO	NO	NO	-0.18

Valores de referencia

Score	Normal	Trisomia
Z	Menor a 2.5	Mayor a 3
ZZ	Menor a 2.5	Mayor a 3
MAI	Menor a 1	Mayor a 1.5
MAR	No	Menor a 1

Uterine artery PI:

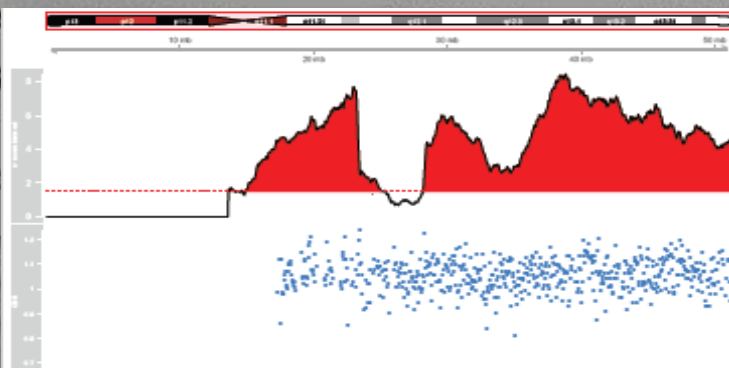
2.18

equivalent to 1.240 MoM

Mean A

equivalent to 0.940 MoM

Risks



risk

Adjusted risk

1: 25

1: 3330

>1: 4

1: 66

1: 13

Condit

Trisom

Trisom

Trisom

Preeclampsia before 34 weeks

Fetal growth restriction before 37 weeks



Hérítas
Medicina de precisión

CIBIC + INDEAR

Marque según corresponda

*Deseo saber **aneuploidías** en los cromosomas 21, 18, 13, y X*

SI [] NO []

*Deseo saber **aneuploidías** en los cromosomas 7, 9, 14, 15, 16 y 22*

SI [] NO []

*Deseo saber el **sexo fetal***

SI [] NO []

*Deseo saber **hallazgos incidentales de aneuploidías** en otros cromosomas y/o **microdeleciones/microduplicaciones patogénicas por sospecha ecográfica***

SI [] NO []

En el reporte se informará toda variante que explique el motivo de indicación del estudio, o variante patogénica con correlato clínico fetal, y en caso de que la evolución de la gestación y/o el seguimiento ecográfico lo ameriten, se podrá realizar una reapertura informática pre o post natal sobre el test, dirigida a una sospecha clínica específica sobre el estudio inicial, con un reporte extendido a esta nueva indicación médica, en una segunda etapa.



Hérítas

Medicina de precisión

CIBIC + INDEAR

Conclusión

Extender NIPT a otros cromosomas tiene relevancia clínica como marcador de riesgo de:

- Afeción feto placentaria con RCIU
- Aborto espontáneo
- Mosaicismo fetal verdadero
- Disomía uniparental
- Causa de abortos espontáneos que no llegan al screening combinado
- Demostró utilidad en gesta detenida
- Relación FT/FF tiene valor pronóstico (*Pertile et al, Transl. Med 2017*)



Muchas gracias

ivanacanero@hotmail.com



<http://heritas.com.ar/>
info@heritas.com.ar



[@HeritasArg](https://twitter.com/HeritasArg)

heritasvision@cibic.com.ar