

### Diagnóstico perinatal y teratogénesis

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 26 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Lara-Enríquez Rosa Martha*

Redactó: *Hernández-Sánchez Ana María*

#### ¿Por qué estudiar un embarazo?

Contrario al conocimiento colectivo sobre la baja frecuencia de enfermedades genéticas, la realidad es que nadie está exento de que su descendencia desarrolle algún problema genético, independientemente del número de embarazos que se tenga, en el caso de las mujeres. El riesgo de desarrollar algún desorden genético se estima en alrededor de 3 de cada 100, siendo la gran mayoría de origen desconocido, seguido de desórdenes de origen multifactorial, cromosómicos, derivados de exposiciones prenatales y enfermedades monogénicas. Es por esto que el estudio sistemático del embarazo estriba una gran relevancia, sobre todo porque muchas de estas enfermedades pueden detectarse de manera temprana. Tal es el caso de las enfermedades cromosómicas o cromosomopatías.

Tomando esta información en cuenta, ¿qué podemos ofrecerle a la paciente y a su pareja? Tres beneficios muy importantes: un asesoramiento genético preconcepcional, que consiste en estimar el riesgo materno por edad para cromosomopatías y en valorar los antecedentes heredofamiliares y personales para enfermedades específicas de ambos padres; una valoración prenatal continua durante todo el embarazo y por último, varios métodos diagnósticos (p.ej. biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis y cordocentesis) en caso de detectarse un riesgo elevado de enfermedad genética.

En cuanto a la valoración del bienestar fetal, en la actualidad se cuentan con distintas herramientas dependiendo del periodo gestacional, tales como:

- Tamiz preconcepcional: Permite establecer el riesgo de portadores, sobre todo en casos de endogamia o relaciones de consanguinidad.

- 10 Semanas de gestación (SDG): Estudio del DNA fetal; muy útil sobre todo para determinar la presencia de cromosomopatías.
- 11-13.6 SDG: Realización del tamiz combinado que consiste en ultrasonido (USG) y medición de marcadores bioquímicos en la madre (fracción beta de la proteína coriónica humana o  $\beta$ -hGC, y proteína plasmática asociada al embarazo o PAPP-A). Esto nos permite estimar el riesgo de cromosomopatías, así como detectar riesgos obstétricos (p.ej. diabetes gestacional, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, etc.).
- 16-20 SDG: Tamiz del segundo trimestre; consiste en la medición de 4 marcadores séricos, el llamado “cuádruple marcador” (proteína coriónica humana o hGC, alfafetoproteína o AFP, inhibina y estriol no conjugado) más un USG estructural.
- 32 SDG: USG de crecimiento.

Gran parte de las alteraciones genéticas que pueden detectarse a través de estas pruebas son cromosomopatías, cuya varía según la edad gestacional. Durante el primer trimestre, el 50-60% de los abortos son debidos a alteraciones cromosómicas, siendo las más frecuentes las trisomías 16, 22, 15, 21 y 13 (incompatibles con la vida); durante el segundo trimestre, hasta 30% de las pérdidas fetales se asocian de igual manera a esta causa.

#### Tamiz preconcepcional

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) no limita la realización de esta prueba a parejas con lazos de consanguinidad o endogamia, sino que aprueba su realización a todas



las parejas (si así lo solicitan). En cuanto al panel recomendado, se sugiere uno extendido en el cual se busquen enfermedades con frecuencia de portadores  $>1:100$ , fenotipo conocido, mal pronóstico, que ocasionen limitantes físicas o del desarrollo, y que tengan una presentación temprana. En nuestro entorno, tres enfermedades que siempre deberían buscarse debido a la alta frecuencia de portadores son: fibrosis quística (frecuencia de portadores de hasta 1:45 en México), síndrome de X frágil (frecuencia de portadores de 1:259 en hispanos) y atrofia musculoespinal (1:117 en hispanos). Es importante tener en consideración que es un estudio costoso y que la gran mayoría de las parejas no se lo realiza debido a que no hay antecedentes de enfermedades genéticas en la familia.

### DNA fetal (Non-Invasive Prenatal Test, NIPT)

Consiste en el estudio de DNA fetal libre en plasma materno, proveniente de las células del citotrofoblasto de la placenta que sufren apoptosis y se liberan a dicho plasma. Es posible medirlo a partir de las 9 o 10 SDG.

Con respecto a este estudio, es importante tener en cuenta varias consideraciones:

- La fracción de DNA fetal (FF) aumenta conforme evoluciona la edad gestacional.
- Se requiere de una FF de 2.9% para proporcionar resultados confiables.
- Existen varios factores que afectan esta medición: Fetales (p.ej. edad gestacional, gestación múltiple, aneuploidía) y maternos (p.ej. obesidad, condiciones médicas como el consumo de heparinas de bajo peso molecular y enfermedades autoinmunes).

En cuanto a las indicaciones, este estudio se puede realizar a cualquier mujer que desee, pero en general se recomienda en casos de edad materna mayor a 35 años, USG con riesgo aumentado para cromosopatías, historia previa de embarazo con cromosopatía, presencia de marcador bioquímico sugerente de aneuploidía o presencia de translocación balanceada en los padres.

### Tamizaje convencional

Éste es el más recomendado durante el primer trimestre (tasa de detección de hasta 95%) y consiste en la determinación del riesgo de cromosopatía según la edad materna con medición de la translucencia nucal y el test combinado (medición de  $\beta$ -hGC y PAPP-A). Por otro lado, en el segundo trimestre la recomendación es la determinación del riesgo según la edad materna, translucencia nucal, PAPP-A y el marcador cuádruple, con una tasa de detección de hasta 94%. Al igual que en las pruebas anteriores, al momento de realizarse debe tomarse en cuenta que estos exámenes no son diagnósticos de ninguna alteración, sólo proporcionan información sobre el riesgo de desarrollarlas.

Se pueden ofrecer diferentes opciones de seguimiento según el riesgo calculado:

Riesgo alto:  $>1:50$ , se recomienda realizar pruebas diagnósticas que varían según la edad gestacional (p.ej. biopsia de vellosidades coriónicas).

Riesgo intermedio: 1:51 a 1:1,000, se recomienda la obtención de marcadores emergentes. Si éstos salen  $>1:100$ , se ofrece la prueba diagnóstica, en caso contrario, se continúa con el seguimiento del embarazo.



Figura 1. Imagen por ultrasonido de las mediciones de la translucencia nucal fetal y ausencia de hueso nasal a las 11 semanas de embarazo (Edema nucal en paciente con trisomía 21) (Autor: Jeffrey Wolfgang Moroder).

Riesgo bajo: <1:1000, se recomienda continuar con el seguimiento del embarazo.

### Edad materna

Consiste en la determinación del riesgo de cromosomopatías según la edad materna, ya establecidas en un formato de tabla. No requiere exámenes de laboratorio, por ende, resulta muy útil para el médico de primer contacto conocer esta información. En cuanto a la determinación del riesgo utilizando este método, es importante considerar que una vez que se detecta determinado riesgo (p.ej. durante el primer trimestre), este no puede modificarse en períodos gestacionales más avanzados, permaneciendo continuo durante todo el embarazo.

### Marcadores bioquímicos séricos, ¿cómo se comportan?

La medición de diversos marcadores bioquímicos cobra una gran relevancia no solo en la estimación del riesgo de desarrollar anomalías cromosómicas, sino en el caso de otras entidades patológicas como la preeclampsia o la diabetes gestacional. Algunos ejemplos son:

- Trisomía 21: Cursa con disminución de PAPP-A y aumento de  $\beta$ -hGC durante el primer trimestre. Mientras que en el segundo trimestre, se caracteriza por AFP y estriol no conjugado disminuidos con hGC total e inhibina A aumentadas.
- Preeclampsia: Elevación de AFP, hGC e inhibina A sin ninguna alteración ultrasonográfica asociada.

### Marcadores ultrasonográficos, ¿cuáles son los más importantes?

Existen una variedad de marcadores USG que pueden orientarnos a patologías determinadas, pero según la edad gestacional, los más importantes son:

- 11 a 13.6 SDG: Translucencia nucal, hueso nasal (presencia o ausencia), regurgitación tricuspídea y ducto venoso (que nos arrojan información sobre la función cardíaca).

- 18 a 22 SDG: Pliegue nucal (especialmente en cromosomopatías), higroma quístico (acumulación de líquido desde la cabeza hasta la espalda alta; también posible indicador de cromosomopatías), pielectasia, arteria umbilical única, huesos largos cortos, etc.

La translucencia nucal consiste en la acumulación de fluido en la zona nucal fetal que procede del sistema linfático paracervical. Hasta cierto punto es fisiológico, sin embargo, cuando la cantidad de líquido acumulado es elevada se vuelve un marcador patológico y con frecuencia se asocia a aneuploidías y otros defectos congénitos. Es importante tener en cuenta que es un fenómeno transitorio, por lo que su medición debe hacerse en las semanas de gestación adecuadas.

### Métodos diagnósticos

En la actualidad, disponemos de tres métodos diagnósticos que permiten confirmar la sospecha de una alteración genética establecida en los pasos anteriores del control prenatal:

Biopsia de vellosidades coriónicas (BVC): Indicada durante las 10 y 13 SDG, así como en casos de riesgo alto para enfermedad cromosómica, USG con anomalía estructural, genética/hereditaria e infección perinatal. Es importante tener en cuenta que el riesgo de pérdida fetal es de 0.2 a 1%, pero posee una certeza diagnóstica del 98%.

Amniocentesis: Obtención de líquido con células fetales provenientes del tracto urogenital, aparato respiratorio y epitelio. Se realiza entre las 16 y 20 SDG y posee indicaciones muy similares a la BVC. El riesgo de pérdida fetal es de 1%, con una certeza diagnóstica de 99.9%.

Cordocentesis: A partir de las 18 SDG, vía transabdominal o transplacentario; consiste en la obtención de sangre de la vena umbilical. El riesgo de pérdida fetal con este método es de 1 a 2%, y sus indicaciones son variadas, siendo las más importantes la pérdida fetal de manera muy temprana, necesidad de realizar frotis sanguíneos (en el contexto de errores innatos del metabolismo, por citar un ejemplo), trastornos hematológicos, entre otros.



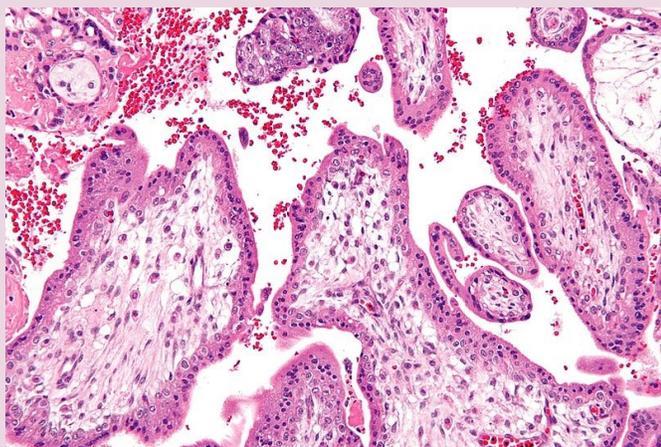


Figura 2. Micrografía de gran aumento de vellosidades coriónicas (Autor: Nephron).

### Teratógenos

Son agentes que perturban el desarrollo de un embrión o feto, no necesariamente modificando su secuencia de DNA, con efecto umbral (dependiente de dosis y tiempo de exposición), por lo que no todos son mutágenos, es decir, que modifican la secuencia de DNA. Existen agentes químicos, físicos, infecciosos o ambientales. Hasta un 10% de las anomalías congénitas se atribuyen a estos agentes, sin embargo, la teratogenicidad no se limita a malformaciones genéticas, pudiendo también ocasionar alteraciones del desarrollo psicomotor, deterioro funcional, viabilidad alterada o restricción del crecimiento. Algunos teratógenos químicos son ácido valproico (antiepiléptico asociado a deformidades del tubo neural y cuyo uso está justificado en madres epilépticas), retinoides y talidomida. El alcohol también es un teratógeno relevante ya que

produce los denominados “trastornos del espectro alcohol-fetal”. Se sabe que sus metabolitos interfieren con la síntesis de DNA, división y migración celular, así como el desarrollo fetal. Otros agentes teratógenos que considerar son los infecciosos (siendo el más frecuente la infección por citomegalovirus), diabetes mellitus, radiación ionizante e hipertermia.

Teniendo en consideración el amplio espectro de anomalías congénitas, particularmente las cromosomopatías, detectables durante la etapa perinatal e incluso preconcepcional, es importante que como médicos de primer contacto tengamos conocimiento de esta información para facilitarles a nuestros pacientes la toma de decisiones conscientes e informadas sobre su vida reproductiva y descendencia.

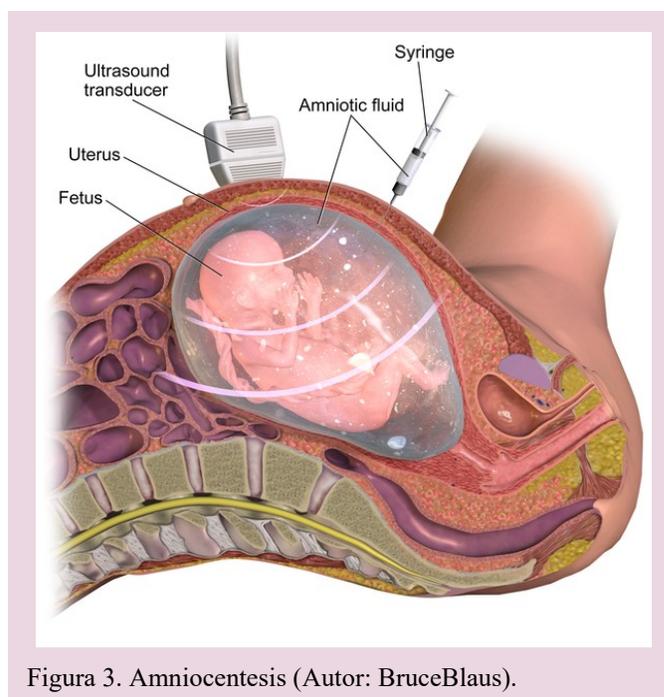


Figura 3. Amniocentesis (Autor: BruceBlas).