



**VII CONGRESSO CATARINENSE  
DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**  
II Congresso Catarinense de Perinatologia

25 a 27 de junho de 2015 | Expoville | Joinville | SC

**Pricila Bernardi**

**Declaração de conflito de interesse**

Não recebi qualquer forma de pagamento ou auxílio financeiro de entidade pública ou privada para pesquisa ou desenvolvimento de método diagnóstico ou terapêutico ou ainda, tenho qualquer relação comercial com a indústria farmacêutica

**RASTREAMENTO NÃO-INVASIVO DE  
CROMOSSOMOPATIAS NO PRÉ-NATAL**

***Noninvasive Prenatal Test***  
**NIPT**

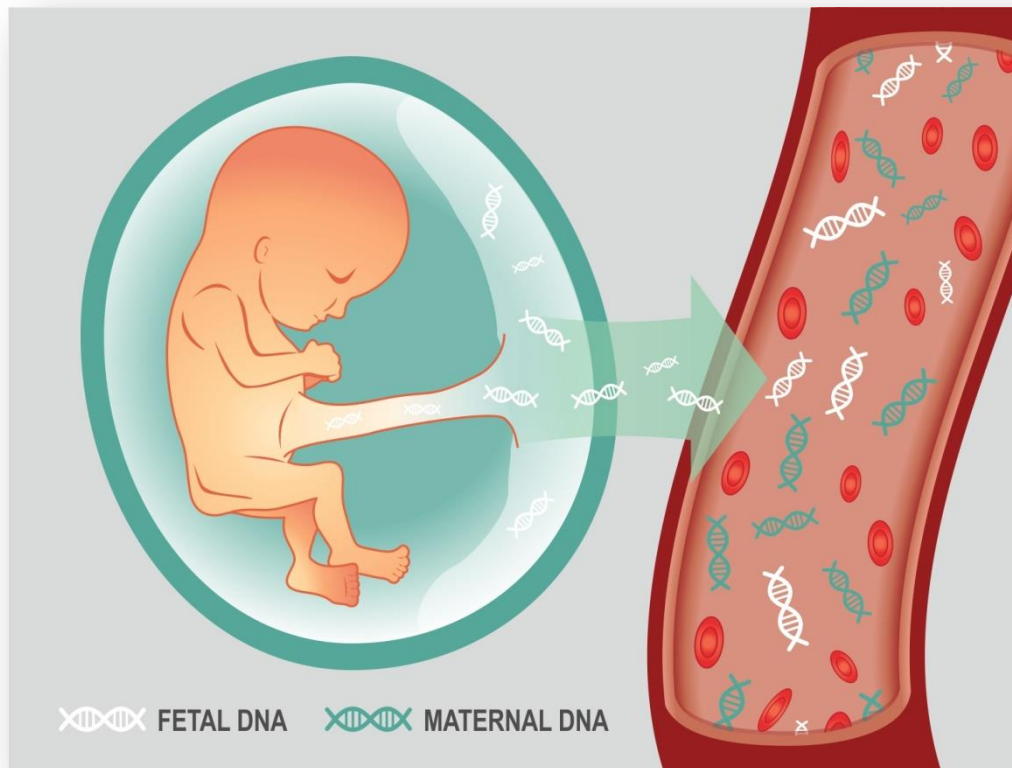
**Pricila Bernardi**  
**Médica geneticista**  
**Clínica Materno-Fetal**  
**HU-UFSC**

**[pricila.bernardi@gmail.com](mailto:pricila.bernardi@gmail.com)**



## NIPT noninvasive prenatal test

**Pesquisa de anomalias genéticas através  
de DNA fetal livre no sangue materno**



## **NIPT** noninvasive prenatal test

### ***Noninvasive Testing***

***Noninvasive testing grew out of a desire to avoid direct contact with the growing fetus/placenta and concomitantly risking the health of the fetus.***

***The objective is to develop a test with a high detection rate (ideally > 95%) and low false positive rate (<1%).***

*Rev Obstet Gynecol. 2013;6(2):48-62*



## NIPT *noninvasive prenatal test*

### **Possibilidades:**

1997 - detecção de DNA de células tumorais no plasma do paciente

*Lancet* 1997 Aug;350(16):485-7

### **Dificuldades:**

- Taxa de DNA fetal livre
- Técnicas capazes de detectar e analisar DNA fetal
- Sensibilidade e especificidade dos testes

#### **CÉLULAS FETAIS:**

**3 a 13% no total de DNA  
circulante no plasma**

### **Primeiros resultados:**

Detecção do cromossomo Y no sangue de gestantes de feto masculino

## NIPT *noninvasive prenatal test*



**SNPs**

↓ ↓

<b>Feto</b>	C	A	T	G	C	C	G	T	T	G	A	C
<b>Mãe</b>	C	A	T	G	A	C	A	T	T	G	A	C

**NIPT** *noninvasive prenatal test*

 **natera™**  
Conceive. Deliver.

**SEQUENOM®**

**Ariosas<sup>®</sup>**  
DIAGNOSTICS  
**Harmony™**  
PRENATAL TEST

 **verinata**  
Health®

## **NIPT** *noninvasive prenatal test*

Disponíveis comercialmente:

### **NIPT Convencional**

- Aneuploidias nos cromossomos 13, 18, 21, X e Y, e Triploidia

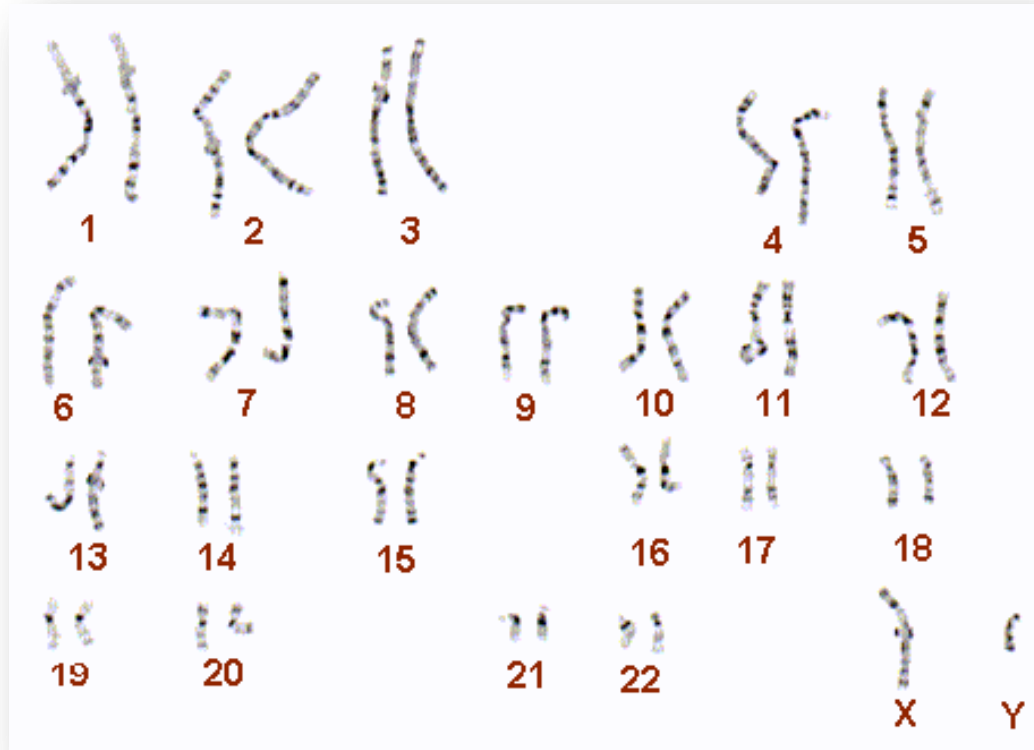
### **NIPT Ampliado**

- Aneuploidias + Microdeleções 1q36, 5p, 22q11, 15q11q13



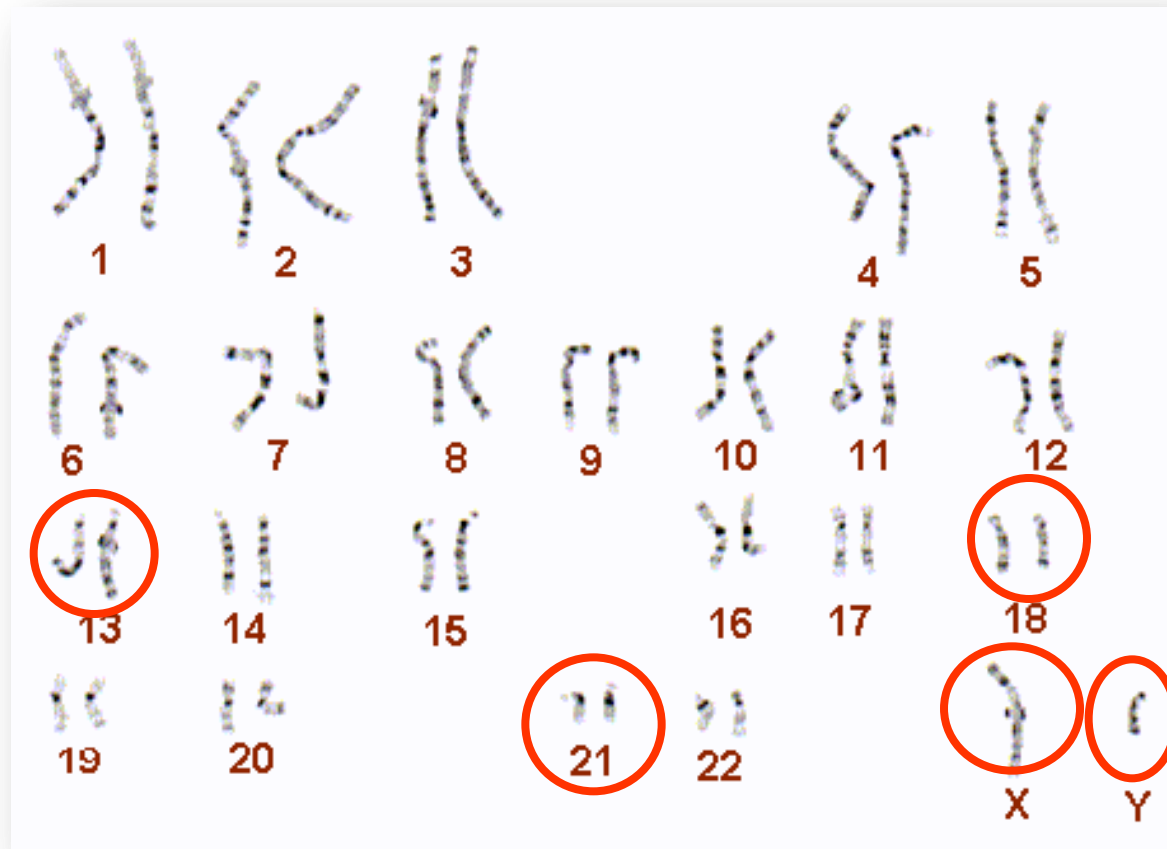
## NIPT *noninvasive prenatal test*

Enquanto o cariótipo convencional por amniocentese ou amostra de vilosidade permite visualizar todo o conjunto cromossômico...



## NIPT Convencional

- ✓ aneuploidias crom 13, 18, 21, X e Y e triploidia



**NIPT** *noninvasive prenatal test*

NIPT analisa regiões cromossômicas **específicas**

**INDICAÇÕES:**

- Gestantes com mais de 35 anos,
- Gestação anterior ocorreu anomalia cromossômica (RR 1%)
- Casal com anomalia cromossômica balanceada
- Ansiedade materna.

**A partir de 9 semanas de gestação**



## NIPT *noninvasive prenatal test*



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



The Society for  
Maternal-Fetal Medicine

### COMMITTEE OPINION

NIPT

THE

THE

THE

DOI: 10.1002/pd.2922

2012

PRENATAL DIAGNOSIS

ORIGINAL ARTICLE

2013

### Noninvasive

**ABSTRACT:**  
offers tremendous  
informed patient c

### Selective analysis of of fetal trisomy

Andrew B. Sparks<sup>1†</sup>, Eric T. Wang<sup>1†</sup>, Cro  
Naiping Shen<sup>1</sup>, Jigna Doshi<sup>1</sup>, Michel Sun  
Michael Mitchell<sup>2</sup>, John Stuelpnagel<sup>1</sup>, Ken

<sup>1</sup>Aria Diagnostics, Inc., 5945 Optical Court, So

<sup>2</sup>Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI

\*Correspondence to: Ken Song. E-mail: ksong@

<sup>†</sup>Authors contributed equally to the work.

Fetal Diagnosis  
and Therapy

### Original Paper

Fetal Diagn Ther 2014;35:1–6  
DOI: [10.1159/000357198](https://doi.org/10.1159/000357198)

Received: October 7, 2013  
Accepted after revision: November 8, 2013  
Published online: December 11, 2013

2014

### Assessment of Fetal Sex Chromosome Aneuploidy Using Directed Cell-Free DNA Analysis

Kypros H. Nicolaides<sup>a,b</sup> Thomas J. Musci<sup>c</sup> Craig A. Struble<sup>c</sup> Argyro Syngelaki<sup>a</sup>  
Maria del Mar Gil<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, and <sup>b</sup>Department of Fetal Medicine,  
University College Hospital, London, UK; <sup>c</sup>Ariosa Diagnostics Inc., San Jose, Calif., USA

## NIPT *noninvasive prenatal test*

Revisão de 15 estudos: prospectivos, retrospectivos e multicêntricos

*Clinica Chimica Acta* 428 (2014) 44–50

Cromossomo	No. de casos	Verdadeiros Positivos	Verdadeiros Negativos	Falsos Positivos	Falsos negativos	Sensibil	Especif
21	835	832	20328	9	3	99,64	99,96
18	315	309	20737	16	6	98,10	99,98
13	60	56	4364	20	4	93,33	99,54

## NIPT *noninvasive prenatal test*

Cromossomo	Sensibilidade	95% CI	Especificidade	95% CI
XX	>97,6%	94,8-99,1	99,2	97,2-99,9
XY	99,1%	96,9-99,9	98,9	96,9-99,8
Monossomia X	95%	75,1-99,9	>99,0	97,6-99,7

## **ACONSELHAMENTO PRÉ-TESTE**

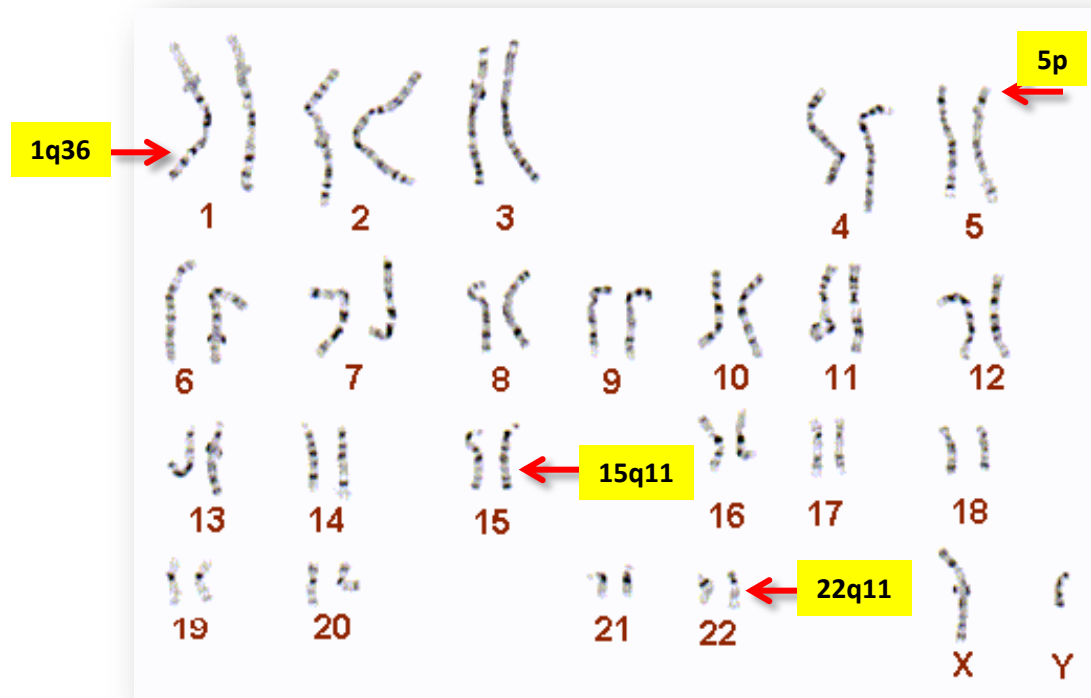
### ***O que as pacientes precisam saber...***

- ❖ Resultado negativo não garante que o bebê seja normal
- ❖ Não detecta todas as anormalidades cromossômicas
- ❖ É um teste de rastreamento e não diagnóstico
- ❖ Pode necessitar do exame invasivo
- ❖ Difícil prever o prognóstico mental das aneuploidias sexuais



## NIPT Ampliado

- ✓ Aneuploidias crom 13, 18, 21, X e Y e triploidia
- ✓ **Microdeleções**





## NIPT Ampliado

- ✓ Aneuploidias crom 13, 18, 21, X e Y e triploidia
- ✓ **Microdeleções**



1q36



Síndrome 1q36

Síndrome Miado do gato  
(Cri-du-chat)

5p



Síndrome Angelman  
Síndrome Prader-Willi



15q11

Síndrome DiGeorge



22q11

## Microdeleções

Síndrome de Deleção 22q11.2 / Síndrome de DiGeorge	1 em 2.000 <sup>1</sup>
Síndrome de Deleção 1p36	1 em 5.000 <sup>2</sup>
Síndrome de Prader-Willi	1 em 10.000 <sup>2</sup>
Síndrome de Angelman	1 em 12.000 <sup>2</sup>
Síndrome de Cri-du-chat	1 em 20.000 <sup>3</sup>
<b>Frequência total destas síndromes de microdeleção</b>	Aprox. 1 em 1.000

**Trissomia 18: 1 em 5.000 RN**

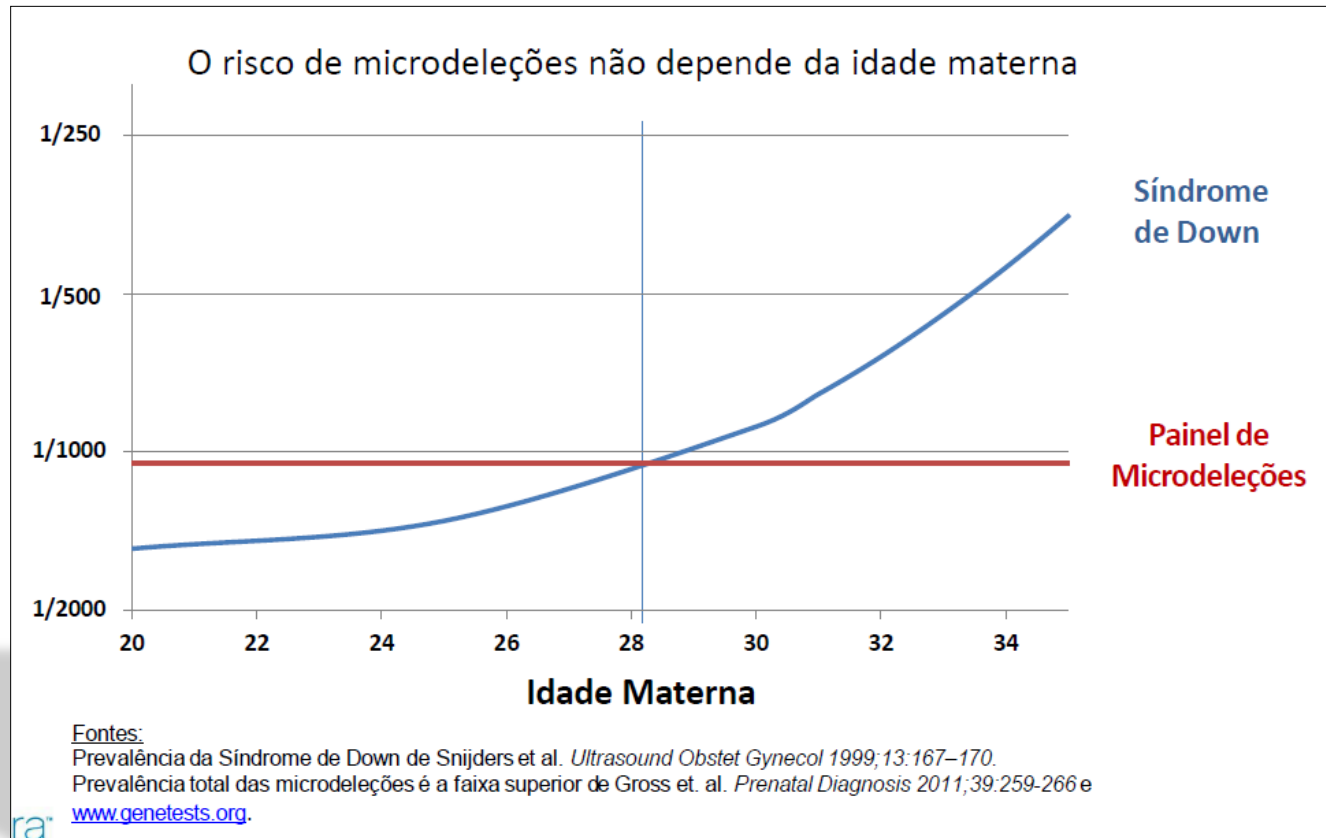
**Trissomia 13: 1 em 16.000 RN**

1. Nussbaum *et al* 2007. *Thompson and Thompson Genetics in Medicine* (7th edn). Oxford Saunders: Philadelphia.

2. <http://www.genetests.org>.

3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/disponim.cgi?id=123450>.

## NIPT *noninvasive prenatal test*



## **NIPT Ampliado** *Microdeleções*

- •**Risco uniforme** – As síndromes de microdeleção têm frequência igual em todas as idade maternas e todas as populações
- •**Frequentemente não diagnosticadas** – Não há sinais ultrassonográficos de alerta para a maioria. Muitos casos com diagnóstico muito tardio ou sem diagnóstico.
- •**Intervenção precoce** – Prevenção de complicações neonatais e na infância, estimulação psicomotora precoce, aconselhamento genético

**NIPT** *noninvasive prenatal test*

## **ACONSELHAMENTO PRÉ E PÓS-TESTE**

### **MEDICINA INDIVIDUALIZADA**

**O método invasivo poderá ser o método de escolha**



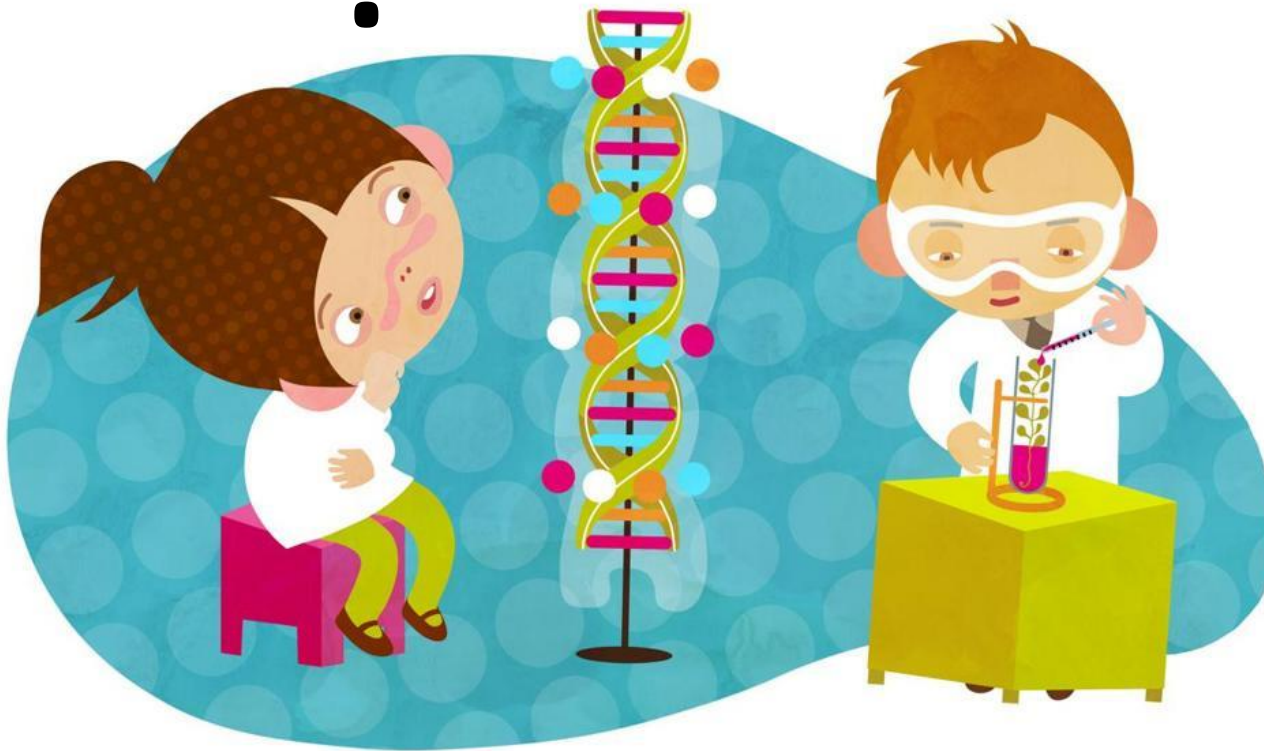
## PARA ONDE ESTAMOS CAMINHANDO?

- ▶ Avanços tecnológicos
- ▶ Substituição dos métodos invasivos
- ▶ Sequenciamento completo do DNA fetal



**Dilemas éticos**

?



**NIPT** *noninvasive prenatal test*

Obrigada!







**VII CONGRESSO CATARINENSE  
DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**  
II Congresso Catarinense de Perinatologia

25 a 27 de junho de 2015 | Expoville | Joinville | SC

**Pricila Bernardi**

**Declaração de conflito de interesse**

Não recebi qualquer forma de pagamento ou auxílio financeiro de entidade pública ou privada para pesquisa ou desenvolvimento de método diagnóstico ou terapêutico ou ainda, tenho qualquer relação comercial com a indústria farmacêutica



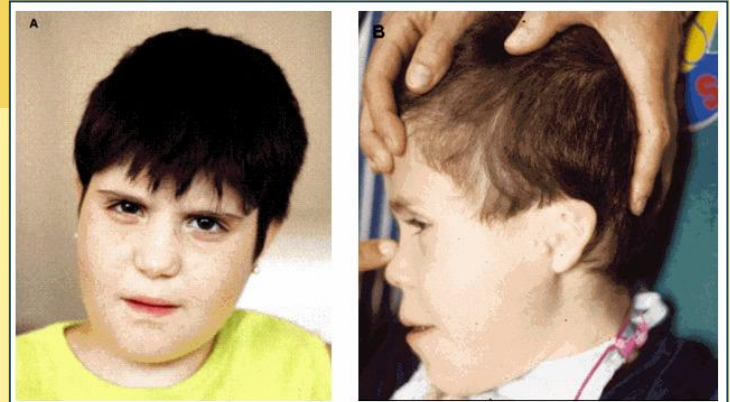
## Deleção 22q11.2

- Deficiência mental de leve a moderada,
  - Esquizofrenia
  - Defeitos cardíacos, especialmente cono-trunciais
  - Fenda palatina,
  - Deficiência imunológica,
  - Hipocalcemia,
  - Face característica
- ✓ Sensibilidade do teste *Panorama* 95.7% (45/47 casos)
- ✓ Especificidade do teste *Panorama* >99% (419/422 casos)



## Deleção 1p36

- Deficiência mental moderada a grave
  - Defeitos cardíacos 71%
  - Perda auditiva 47%,
  - Convulsões 44-58%,
  - Anomalias cerebrais 88%,
  - Facies característica,
  - Anormalidades renais e genitais 20%,
- 
- ✓ Sensibilidade do teste *panorama* >99%
  - ✓ Especificidade do teste *Panorama* >99%



## Síndrome deleção 5p (Cri-du-chat)

- Expectativa de vida Reduzida
- Deficiência mental de moderada a severa,
- problemas de comportamento
- Defeitos cardíacos
- Choro de miado de gato,
- face típica
- Ausência da fala
- ✓ Sensibilidade do teste *Panorama* >99%
- ✓ Especificidade do teste *Panorama* >99%



## Síndrome de Angelman – deleção 15q11-q13 materna

- Deficiência mental grave
- Defeitos cardíacos leves
- Riso paroxístico
- Ausência da fala
- Ataxia
- Convulsões
- ✓ Sensibilidade do teste *Panorama* >95.5%
- ✓ Especificidade do teste *Panorama* >99%





## Síndrome de Prader-Willi – Deleção 15q11-q13 paterna

- Deficiência mental leve a severa
  - Problemas comportamentais
  - Hipotonia severa ao nascer
  - Appetite insaciável mais tarde
  - Obesidade
  - Hipogonadismo
  - Mãos e pés pequenos
- 
- ✓ Sensibilidade do teste *Panorama* >93,8%
  - ✓ Especificidade do teste *Panorama* >99%

