



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

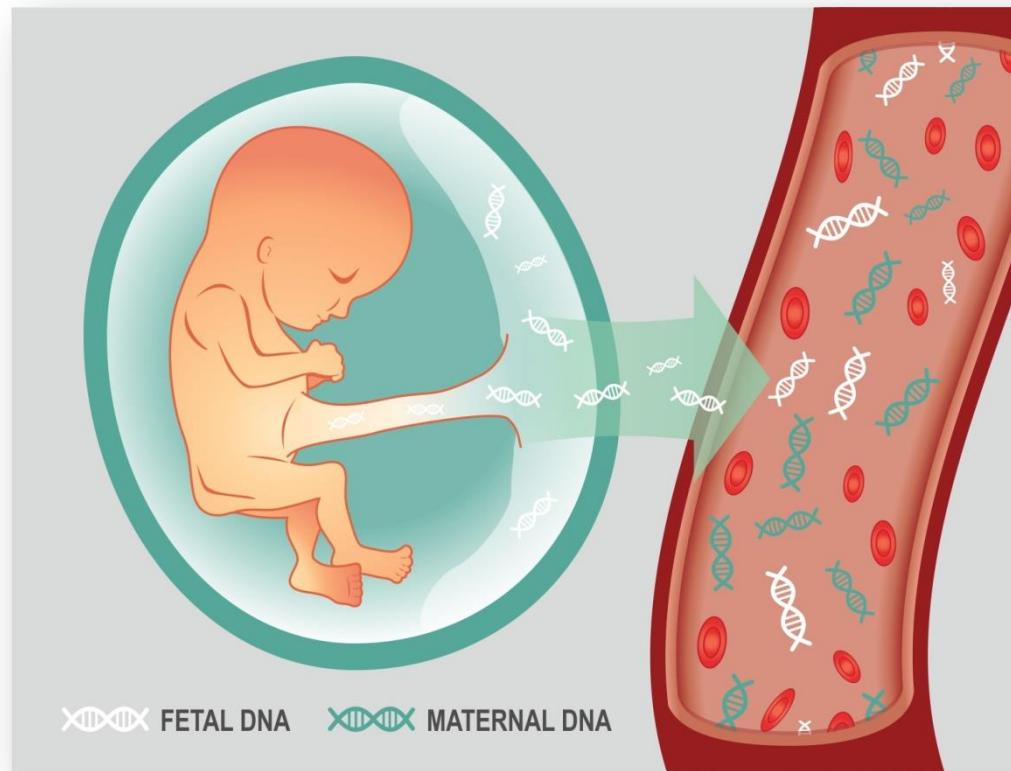
Noninvasive Prenatal Test
NIPT

Pricila Bernardi
Médica geneticista
Clínica Materno-Fetal
HU-UFSC

pricila.bernardi@gmail.com



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



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



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
↓ ↓
Feto C|A|T|G|C|C|G|T|T|G|A|C
Mãe C|A|T|G|A|C|A|T|T|G|A|C

NIPT noninvasive prenatal test



Conceive. Deliver.

SEQUENOM®

The logo for Ariosa Diagnostics, featuring the brand name in a stylized purple font with a small yellow star above the 'i'.

DIAGNOSTICS

The logo for the Harmony PRENATAL TEST, featuring the word "Harmony" in a large, stylized purple font with a small yellow star above the 'i', and "PRENATAL TEST" in a smaller purple font below it.

The logo for Verinata Health, featuring the brand name in a white serif font on a dark purple background, with a stylized white 'v' icon to the left of the text.

Disponíveis comercialmente:

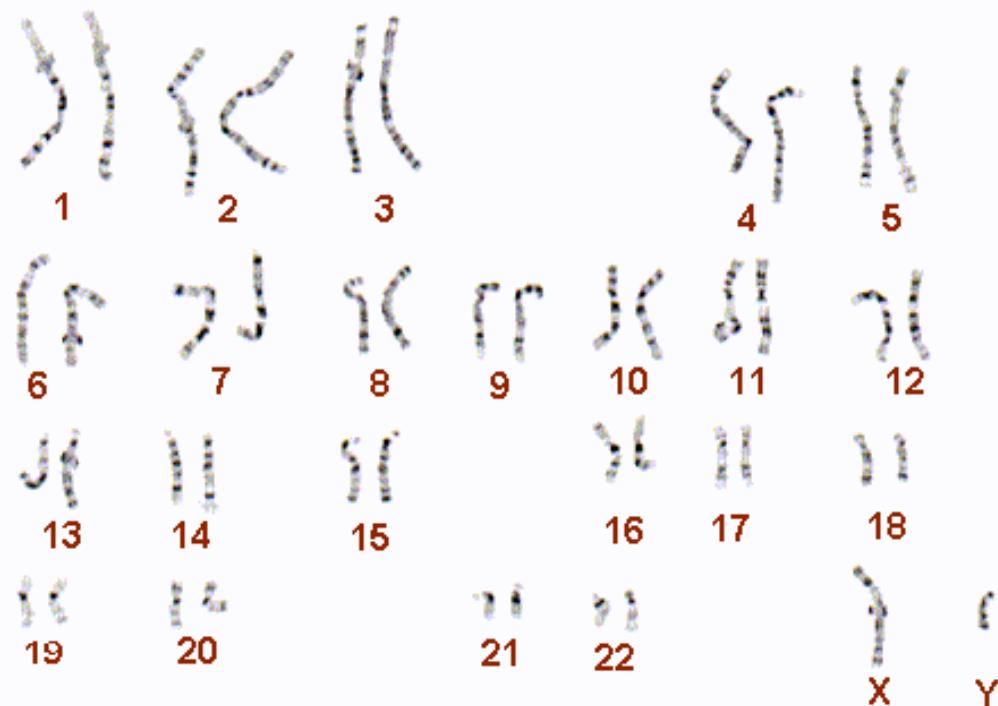
NIPT Convencional

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

NIPT Ampliado

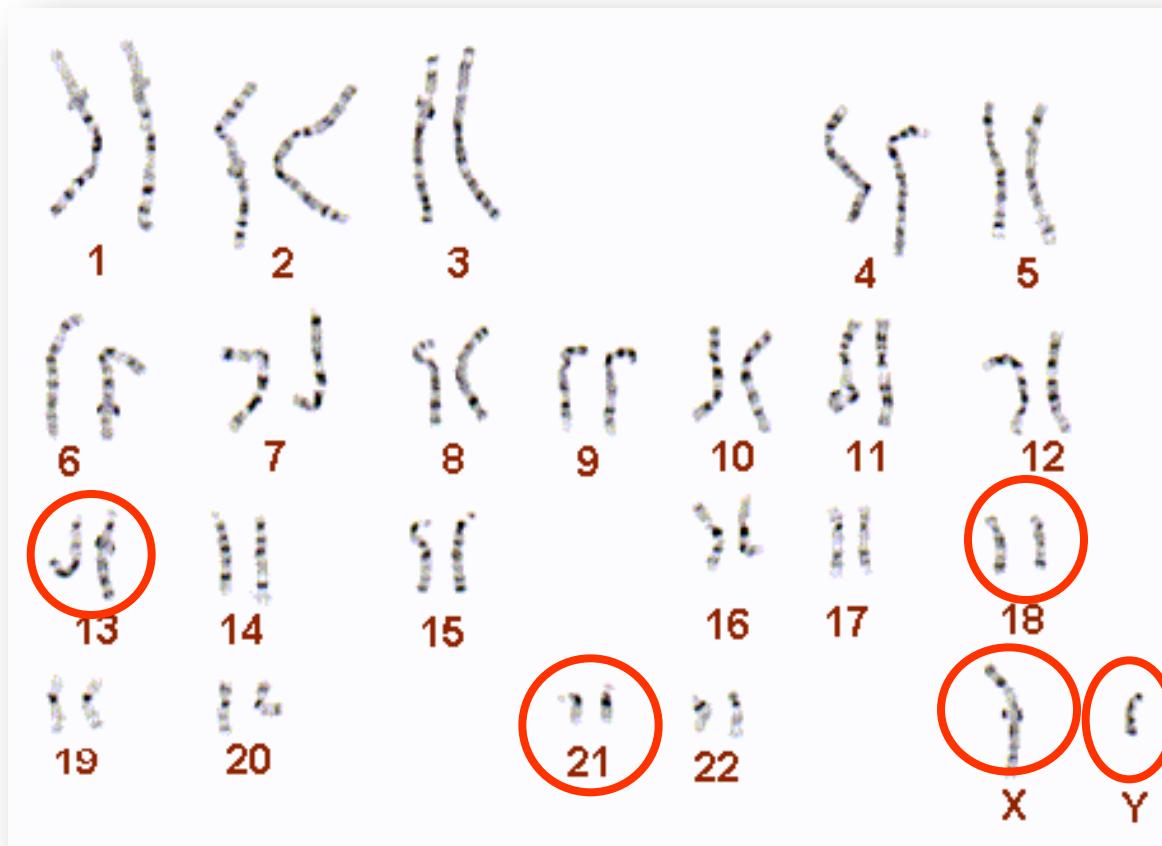
- **Aneuploidias + Microdeleções 1q36, 5p, 22q11, 15q11q13**

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





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



The Society for
Maternal-Fetal Medicine

COMMITTEE OPINION

No

DOI: 10.1002/pd.2922

Th

Th

Th

Th

ORIGINAL ARTICLE

Noninvasive

ABSTRACT: Noninvasive prenatal testing (NIPT) offers tremendous potential to provide informed patient choice.

Selective analysis of fetal trisomy

Andrew B. Sparks^{1†}, Eric T. Wang^{1†}, Cro...
Naiping Shen¹, Jigna Doshi¹, Michel Sun¹,...
Michael Mitchell², John Stuelpnagel¹, Ken...

¹Aria Diagnostics, Inc., 5945 Optical Court, So...

²Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI

*Correspondence to: Ken Song. Email: ksong@...

†Authors contributed equally to the work.

Fetal Diagnosis
and Therapy

2012

PRENATAL DIAGNOSIS

2013

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

Kypros H. Nicolaides^{a,b} Thomas J. Musci^c Craig A. Struble^c Argyro Syngelaki^a
Maria del Mar Gil^a

^aHarris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, and ^bDepartment of Fetal Medicine,
University College Hospital, London, UK; ^cAriosa Diagnostics Inc., San Jose, Calif., USA

2014

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

Obstet Gynecol 2012 May;119(5):890-901

ACONSELHAMENTO PRÉ-TESTE

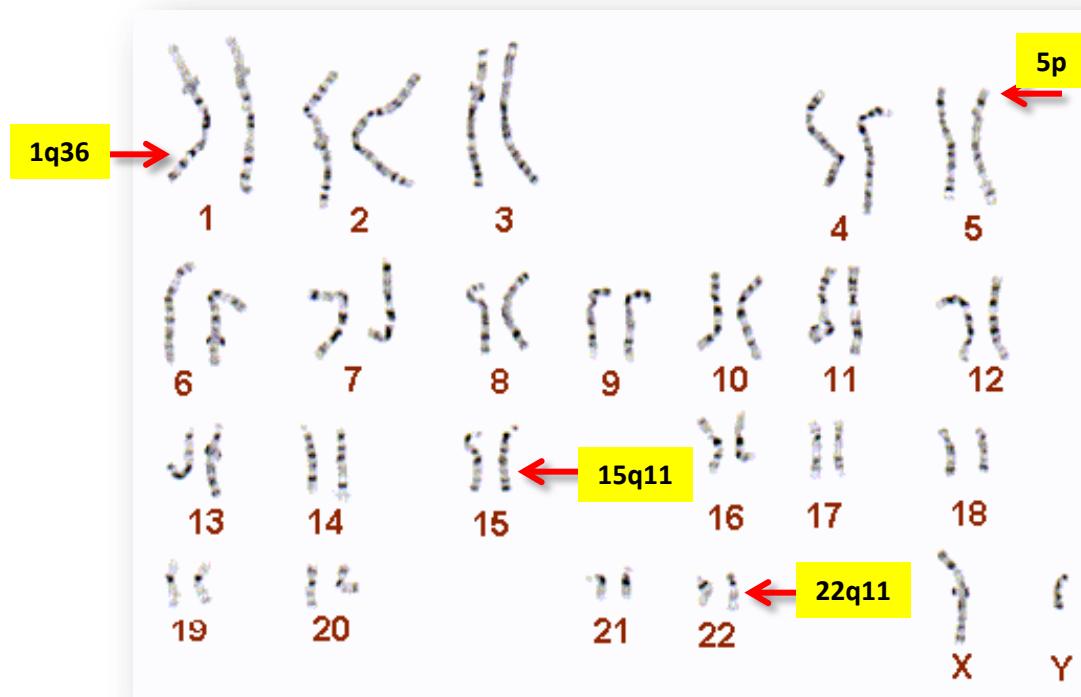


O que as pacientes precisam saber...

- ❖ 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 ¹
Síndrome de Deleção 1p36	1 em 5.000 ²
Síndrome de Prader-Willi	1 em 10.000 ²
Síndrome de Angelman	1 em 12.000 ²
Síndrome de Cri-du-chat	1 em 20.000 ³
Frequência total destas síndromes de microdeleção	Aprox. 1 em 1.000



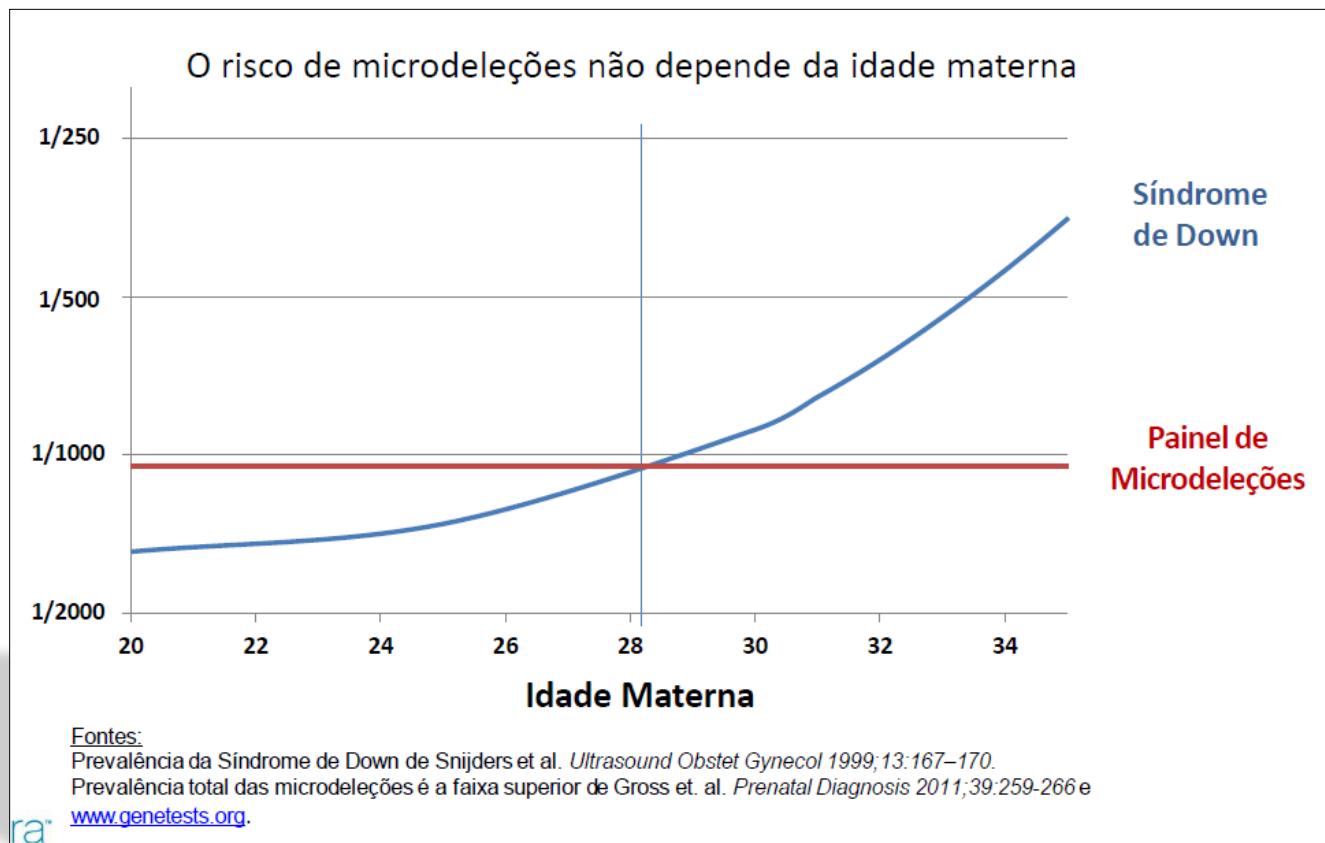
Trissomia 18: 1 em 5.000 RN

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 Ampliado *Microdeleções*

- •**Risco uniforme** – As síndromes de microdeleção têm frequência igual em todas as idades 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

ACONSELHAMENTO PRÉ E PÓS-TESTE

MEDICINA INDIVIDUALIZADA

O método invasivo poderá ser o método de escolha



PARA ONDE ESTAMOS CAMINHANDO?

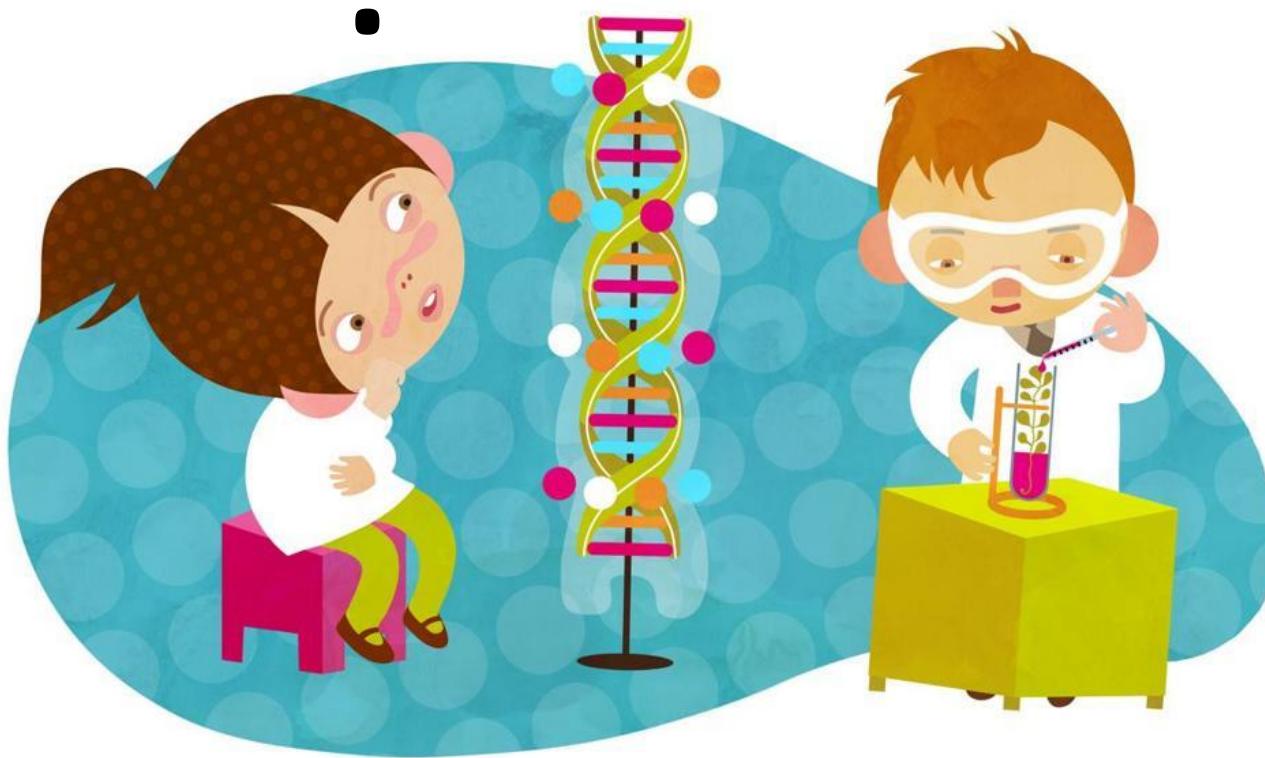
- ▶ Avanços tecnológicos
- ▶ Substituição dos métodos invasivos
- ▶ Sequenciamento completo do DNA fetal



NIPT noninvasive prenatal test

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



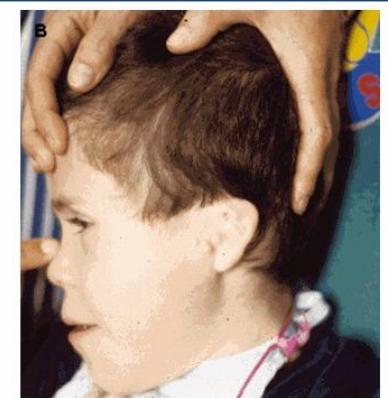
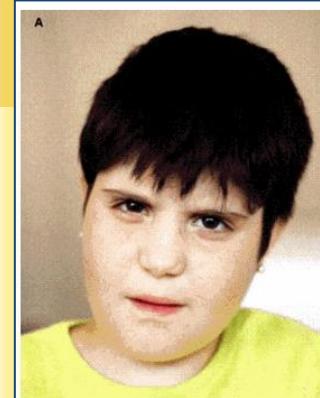
Deleção 22q11.2

- Deficiência mental de leve a moderada,
 - Esquizofrenia
 - Defeitos cardíacos, especialmente cono-truncrais
 - 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
 - Apetite insaciável mais tarde
 - Obesidade
 - Hipogonadismo
 - Mãos e pés pequenos
- ✓ Sensibilidade do teste *Panorama* >93,8%
- ✓ Especificidade do teste *Panorama* >99%

