



# **DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL**

VICTOR E F FERRAZ  
RCG0117 – GENÉTICA HUMANA 2017  
FMRP-USP

**Diagnóstico**

**Prognóstico**

**Informação**

**Tratamento**

**Redução de Ansiedade**

**Permite com que casal tente  
filho que em outra situação  
não teriam**

**Permite que o casal  
faça a opção  
conveniente**

# Métodos Diagnósticos



---

## **Não Invasivo**

- Avaliação Ultrassonográfica
- Diagnóstico em sangue materno

## **Invasivo**

- Biópsia de Vilosidade Coriônica
- Amniocentese
- Cordocentese
- Diagnóstico Pré Implantacional

# Abordagens no Pré-natal



---

- **Ultrassom - toda gestação**
- **Biópsia de Vilosidade Coriônica (BVC) - 9-13s**
- **Amniocentese - 14-18s**
- **Cordocentese - 18-36s**
- **Alfa-fetoproteína em soro materno - 15-18s**
- **Fetoscopia - 15-18s**

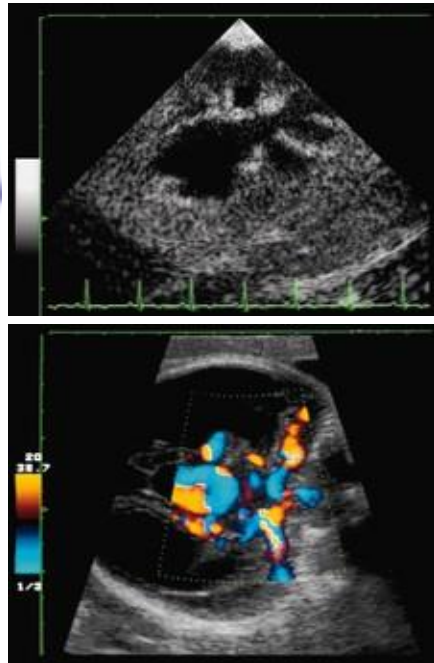


# Indicações para diagnóstico pré-natal invasivo

---

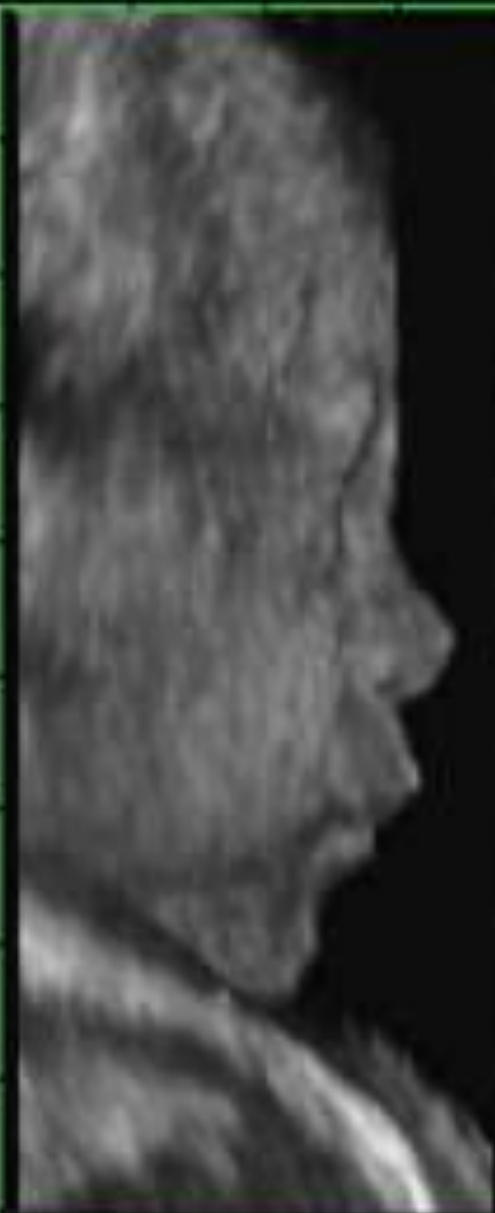
- Idade materna avançada
- Criança anterior com anormalidade cromossômica *de novo*
- Anomalia cromossômica estrutural em um dos pais
- História familiar para doenças genéticas que tenham diagnóstico por biologia molecular ou exames bioquímicos
- Doenças ligadas ao X sem teste diagnóstico específico (determinação do sexo)
- Achados ultrassonográficos sugestivos de patologia que pode ser diagnosticada laboratorialmente
- Triagem bioquímica materna sugestiva de cromossomopatia
- Ansiedade materna

# Ultrassonografia



- Ultrassom morfológico
- Visualização das (grandes) anomalias estruturais
- Marcadores para determinadas patologias, como cromossomopatias
- Coleta de material para análise
- Guia para determinados tratamentos

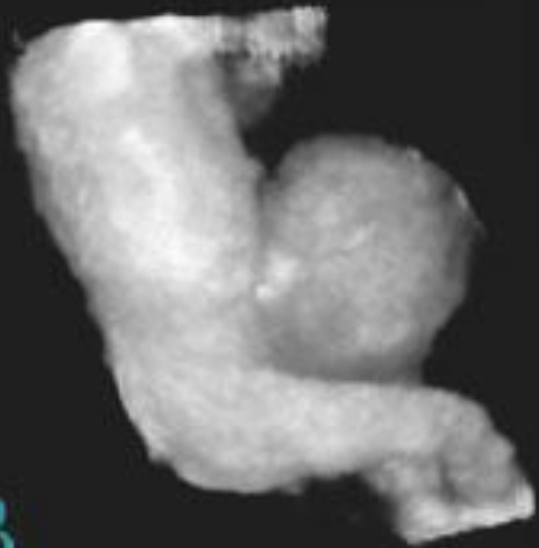
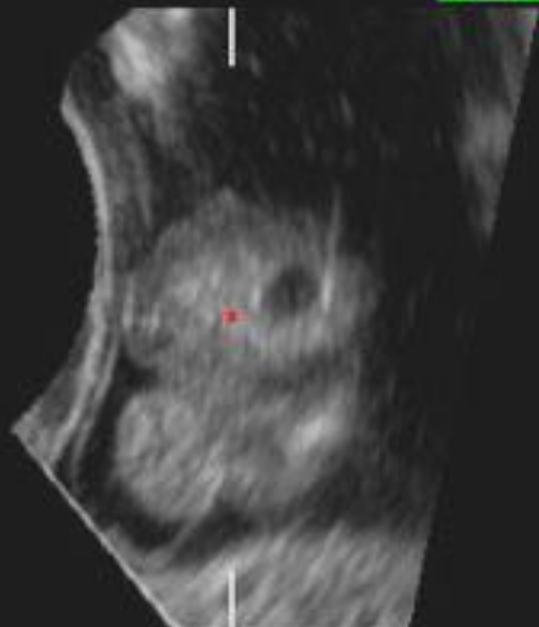
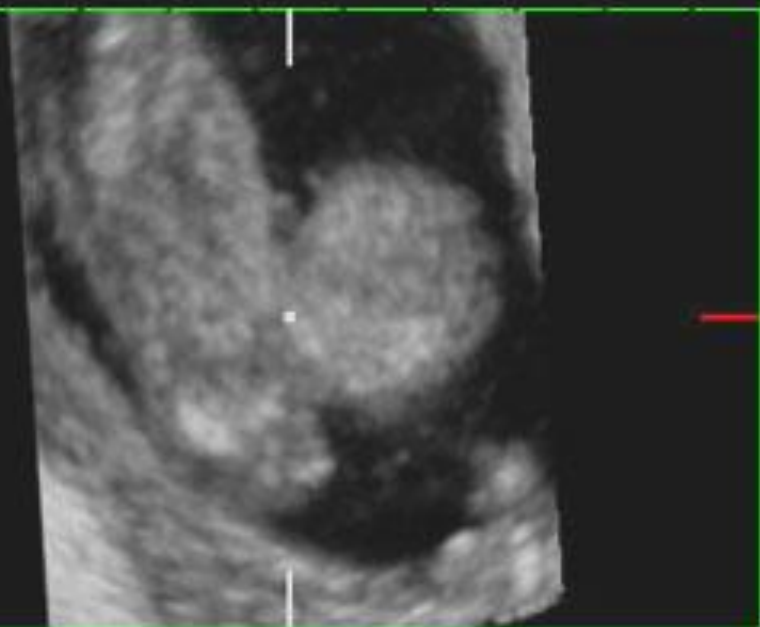
B. Benoit  
**GINE  
WEB**





B. Berndt  
G I N E  
I W E B





B. Benoit  
G I N E  
I W E B

B. Benoit  
GINE  
IWEB

# Translucência nucal (10-14 semanas)



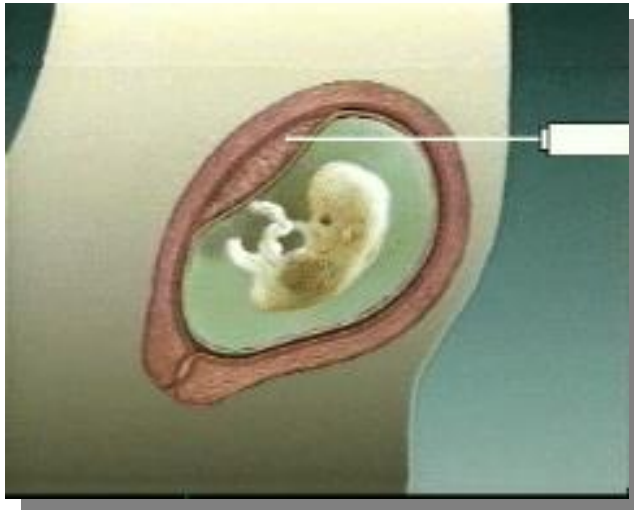
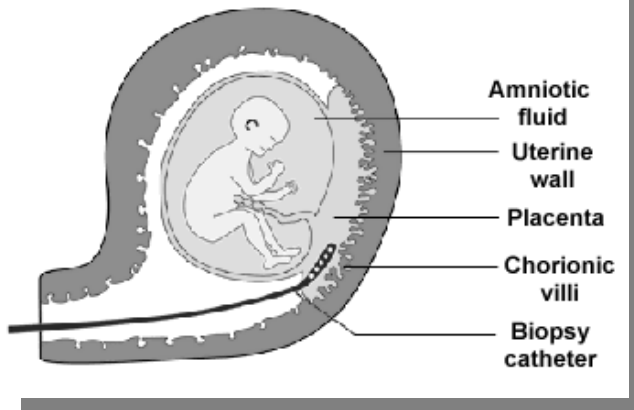
Table 7. Fetuses with trisomy 21 and those without, according to the chosen cutoff point

	Present (n)	Absent (n)
TN $\geq$ 2.5	9	33
TN < 2.5	3	185
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>218</b>

Sensitivity = 75.0 %; Specificity = 84.9 %; Positive likelihood ratio 5.0.

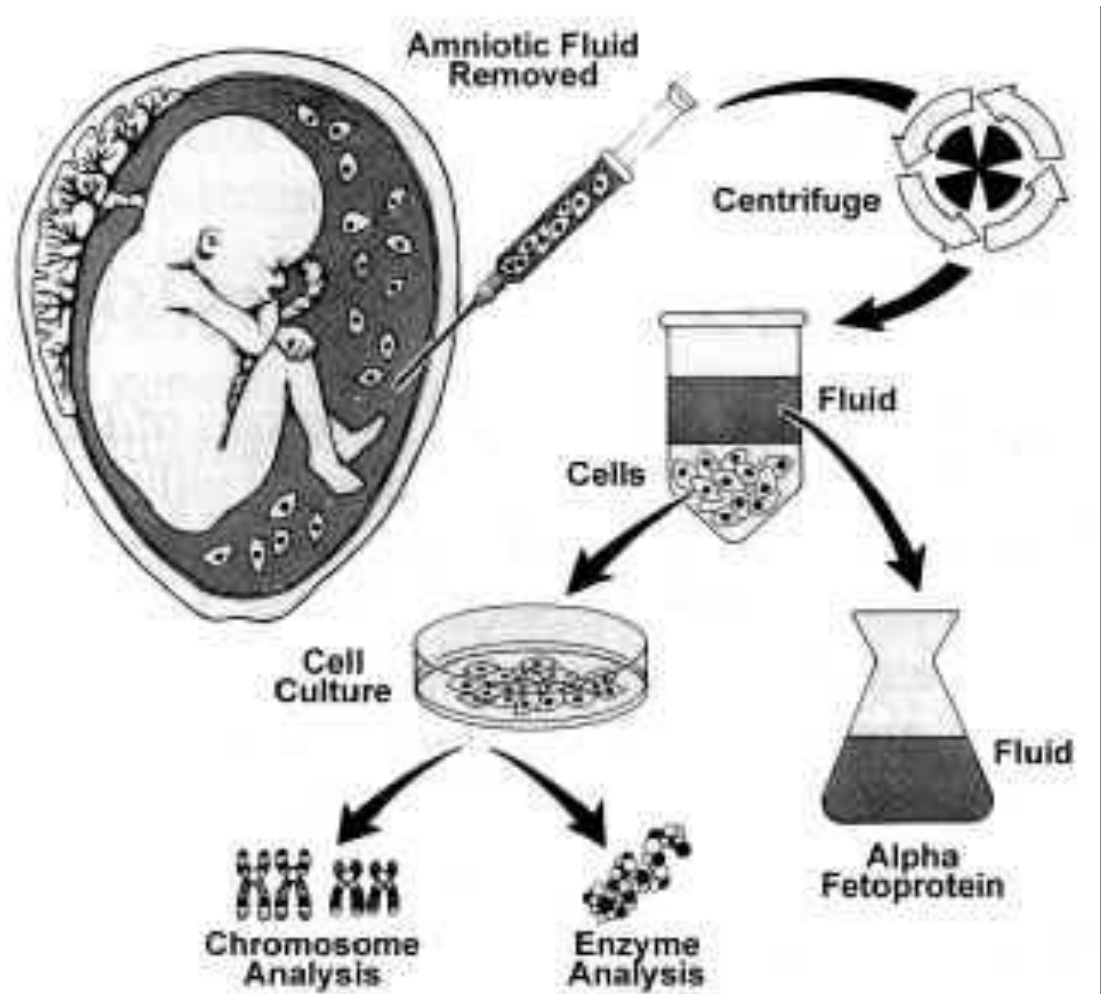
# Biópsia de Vilosidade Coriônica

Chorionic villus sampling



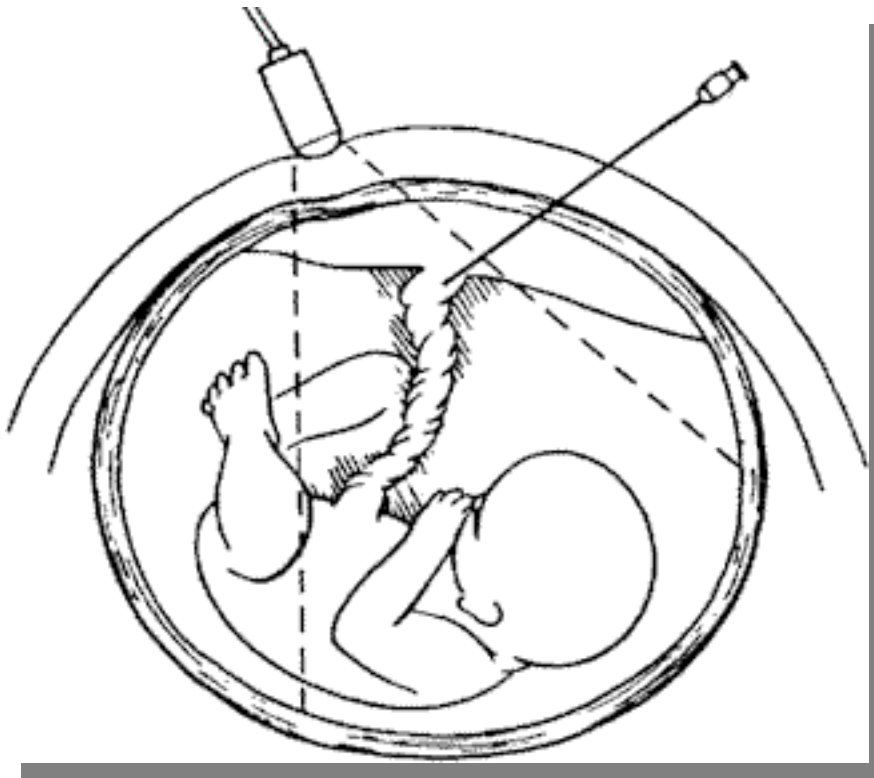
- 9-13 semanas (em geral 10-12 )
  - BVC precoce está associado com redução de membros
- Transabdominal ou transvaginal
- Risco de perda: 2-1%
- Não há necessidade de cultivo celular
  - Cultivo – pode ser realizado
- citogenética
  - pseudomosaicismo
  - mosaicismo restrito à placenta
  - 46,XX e contaminação materna
- Dosagem enzimática e extração de DNA

# Amniocentese



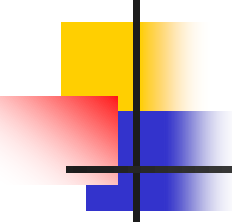
- 14-18 semanas (geralmente 15-16)
- 10-20ml
- Risco de perda fetal: 1-0,5%
- Requer cultivo celular
  - 2-3 semanas para resultados
  - maioria das céls são fetais.
  - Não há problema de pseudo-mosaicismo

# Cordocentese



- 18 a 36 semanas
- Amostra de sangue fetal
- Permite dosagens variadas
  - Aloimunização Rh
  - Diagnóstico de infecção fetal
- Útil para esclarecer resultados citogenéticos ambíguos na amniocentese

# Investigação Genética com Material Biológico Obtido no Pré-Natal



---

- Cariótipo
  - Cromossomopatias e doenças ligadas ao X (determinação de sexo)
- Dosagens Bioquímicas
  - Erros Inatos do Metabolismo
- Avaliação Genotípica
  - Doenças gênicas e cromossômicas



# Análise Citogenética

---

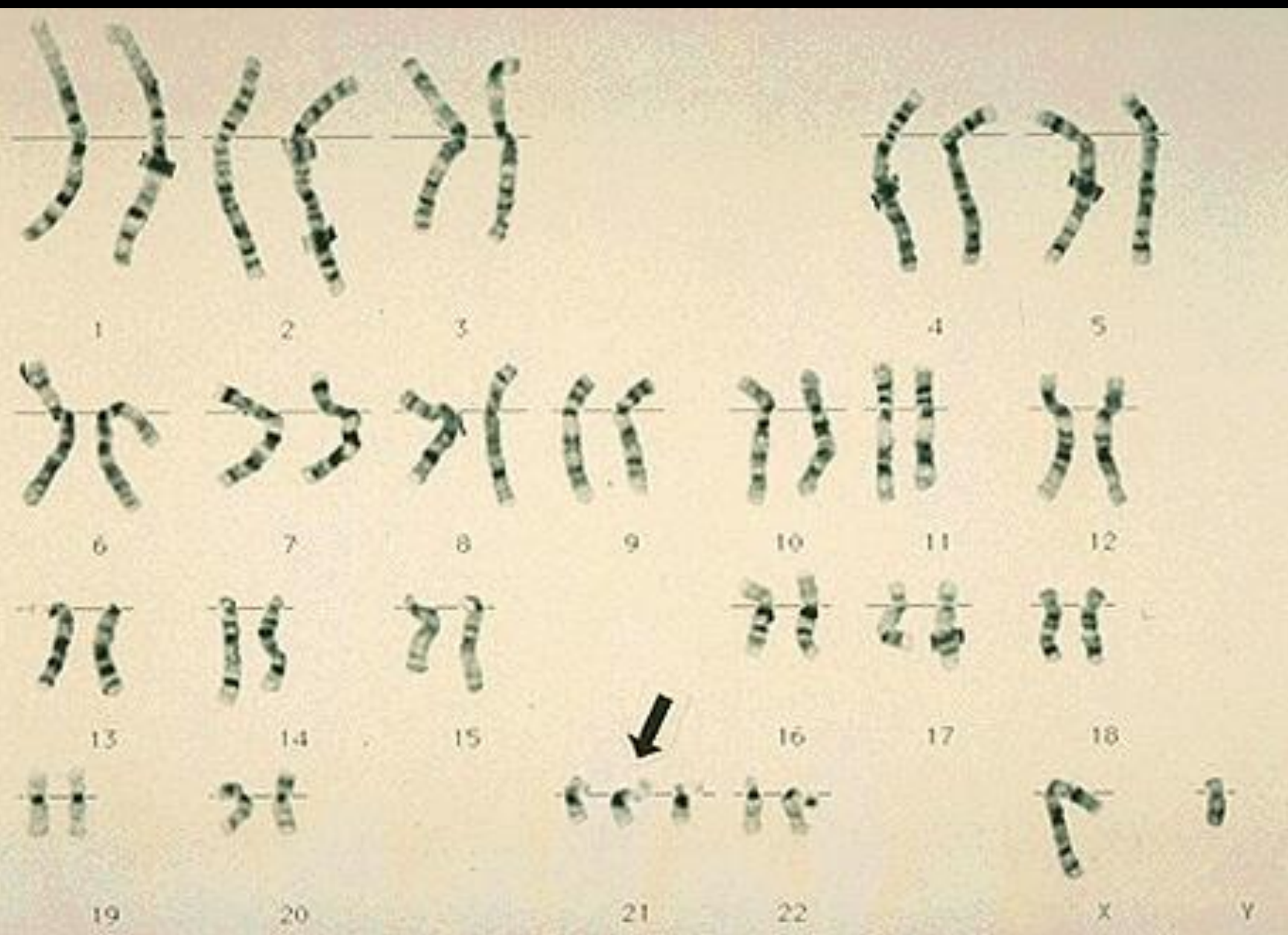
- Citog. Convencional/ FISH
- Pode ser feito com qualquer amostra (Amnioc., BVC, sangue fetal etc)
- Observações
  - Preparação de BVC é pior, embora mais rápida e mais precoce.
  - BVC tem alta incidência de mosaicismo
  - Amniocentese é mais confiável, mas mais tardia e demorada





SANDAL  
GAP





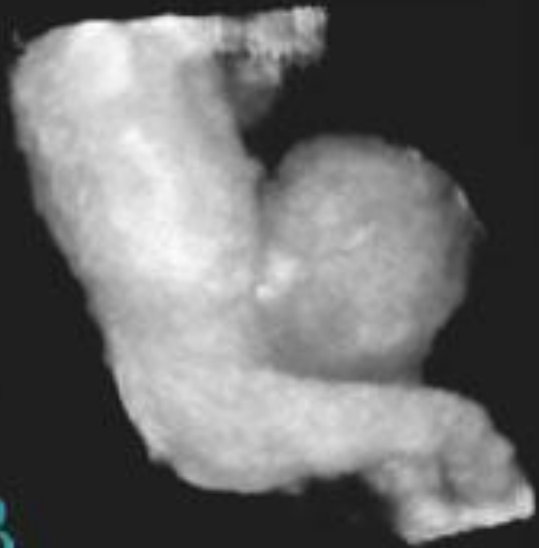
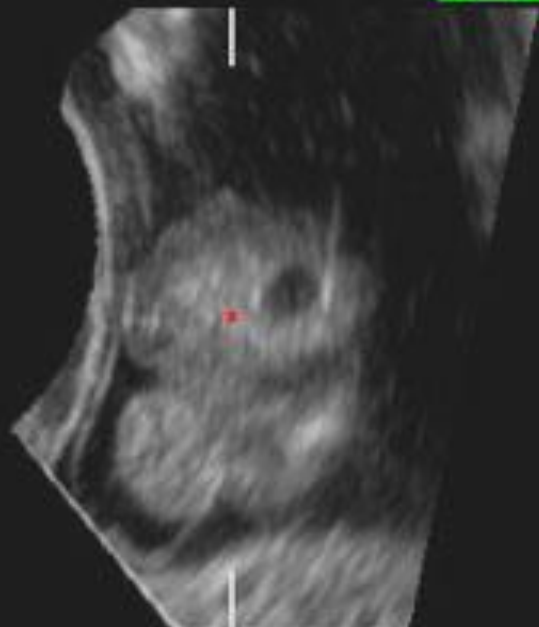
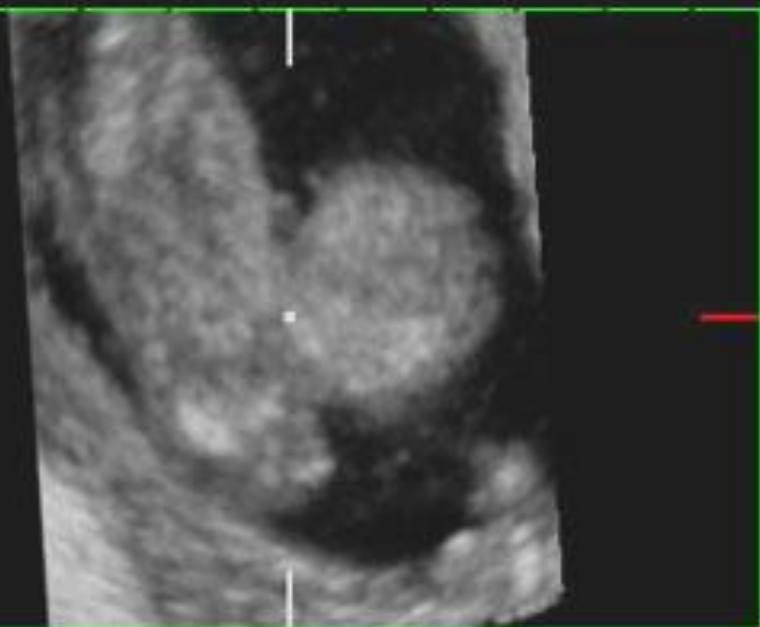




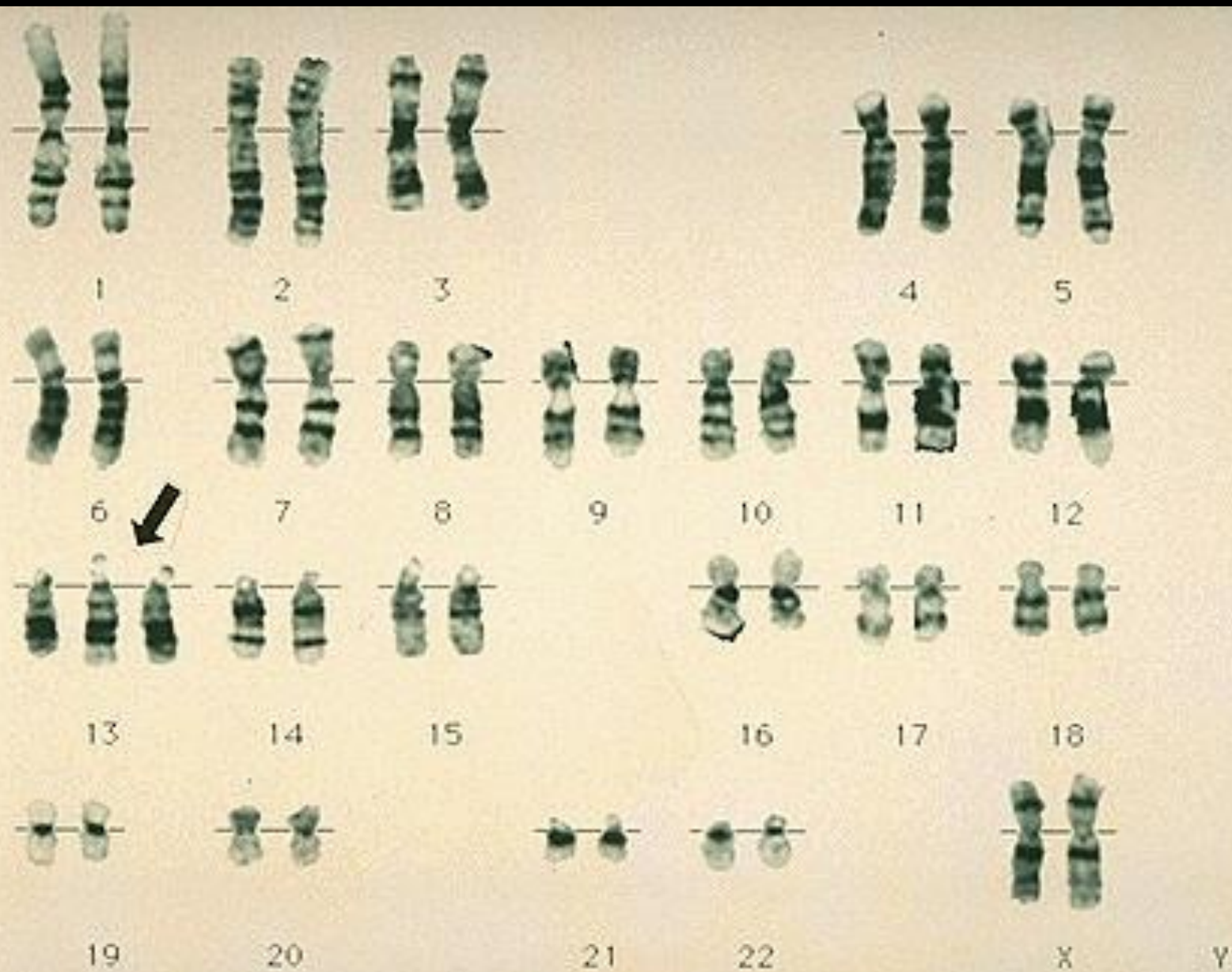
B. Berndt  
G I N E  
I W E B

HIPOTELORISMO



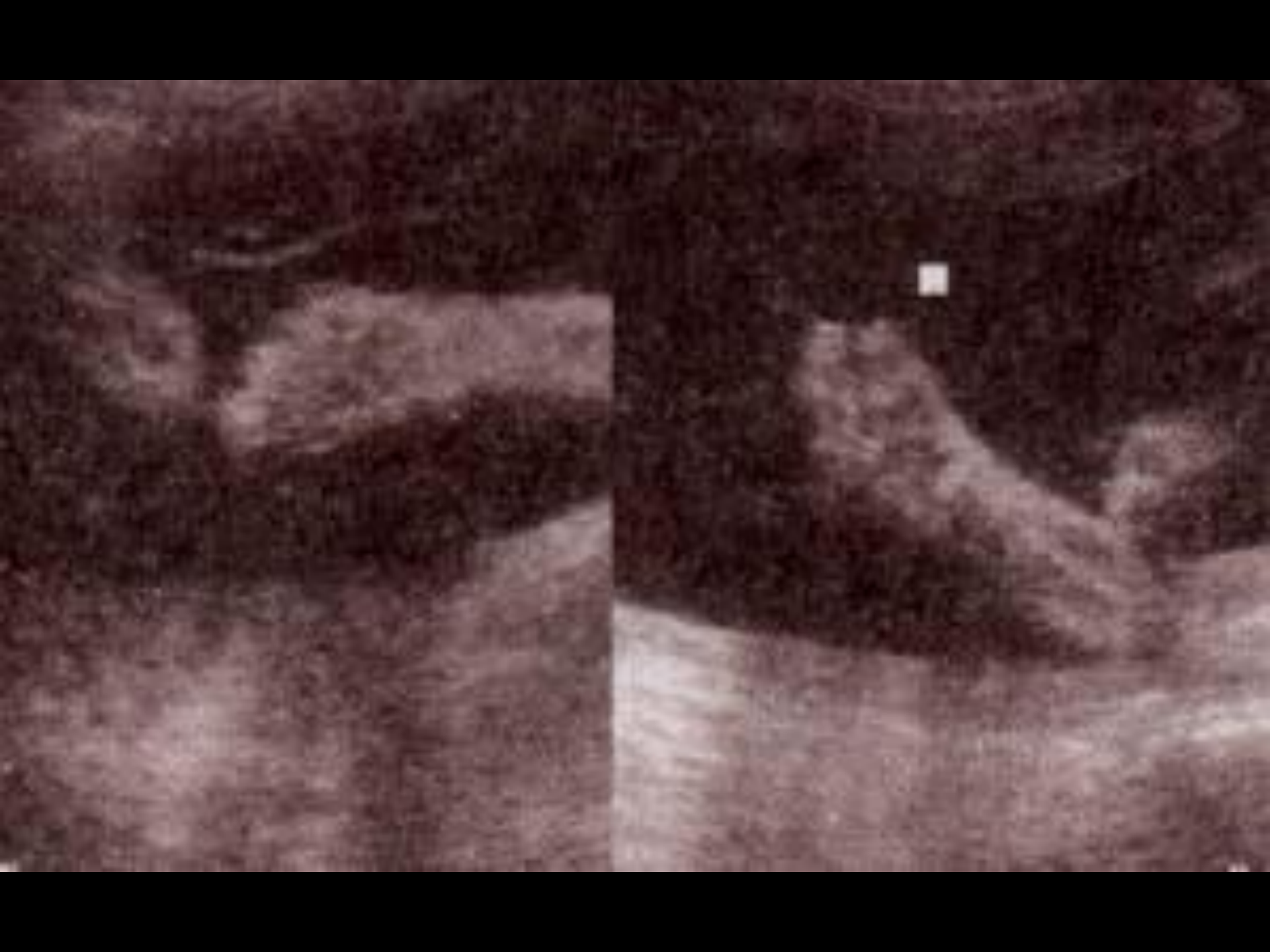


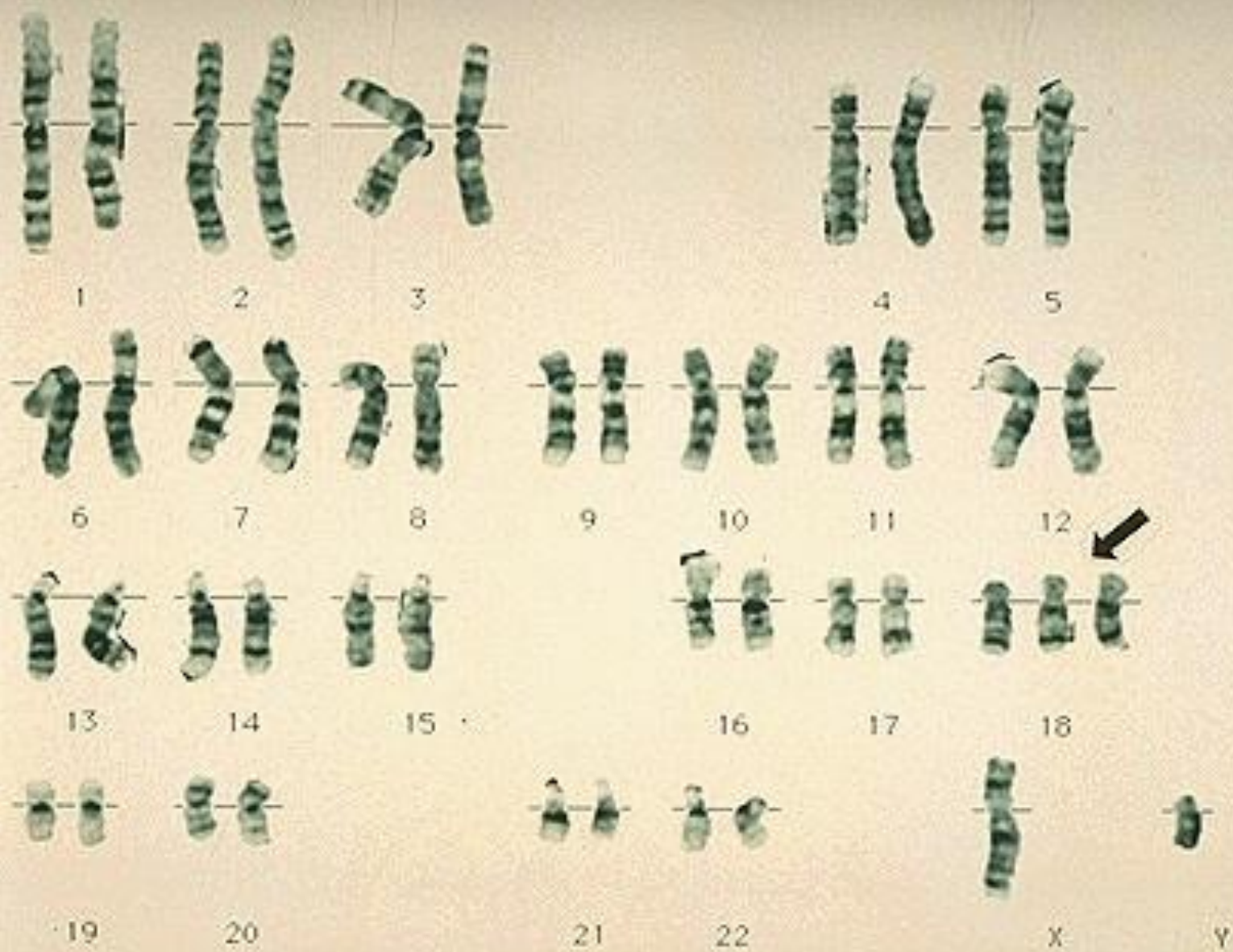
B. Benoit  
G I N E  
I W E B

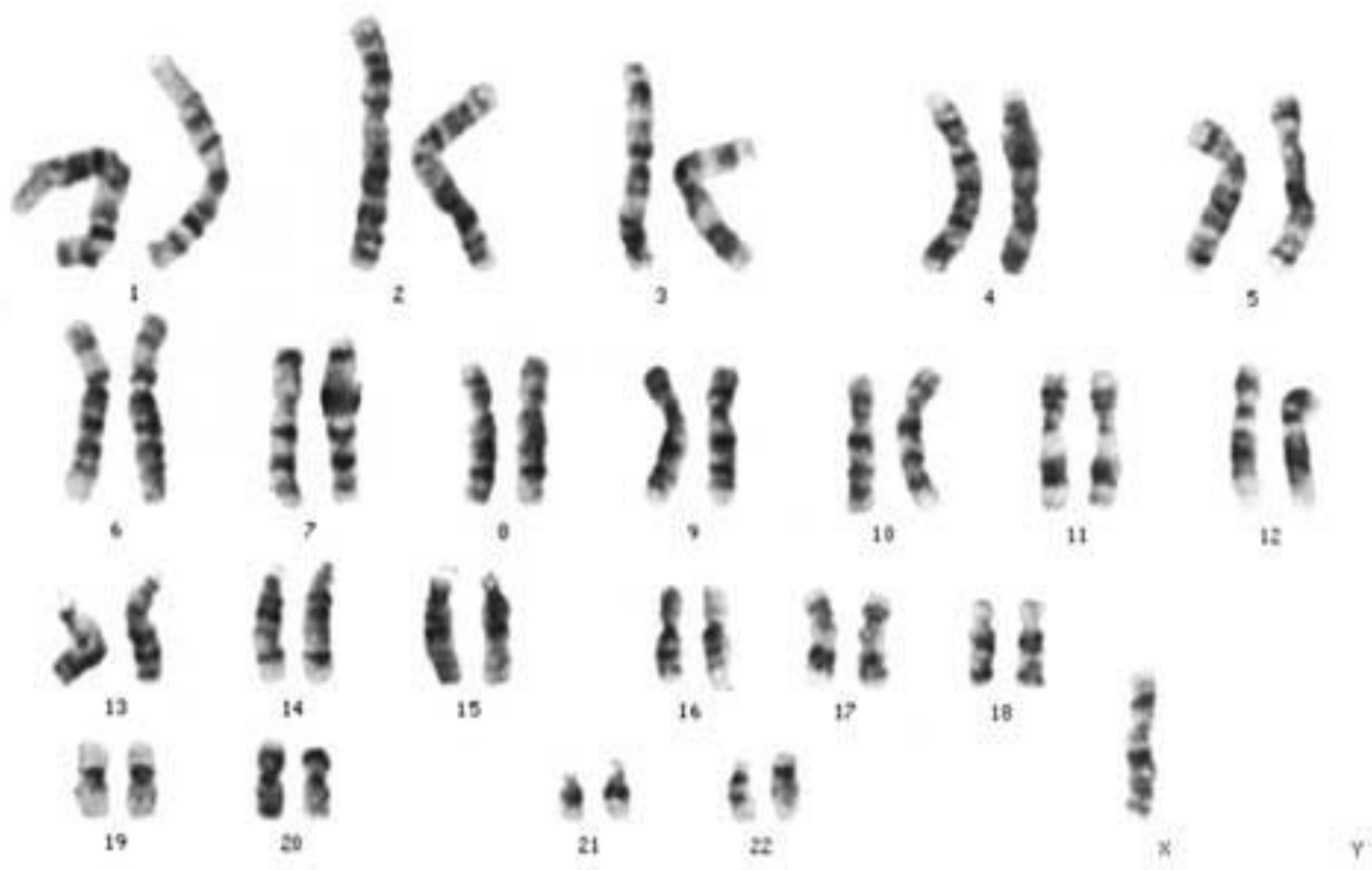




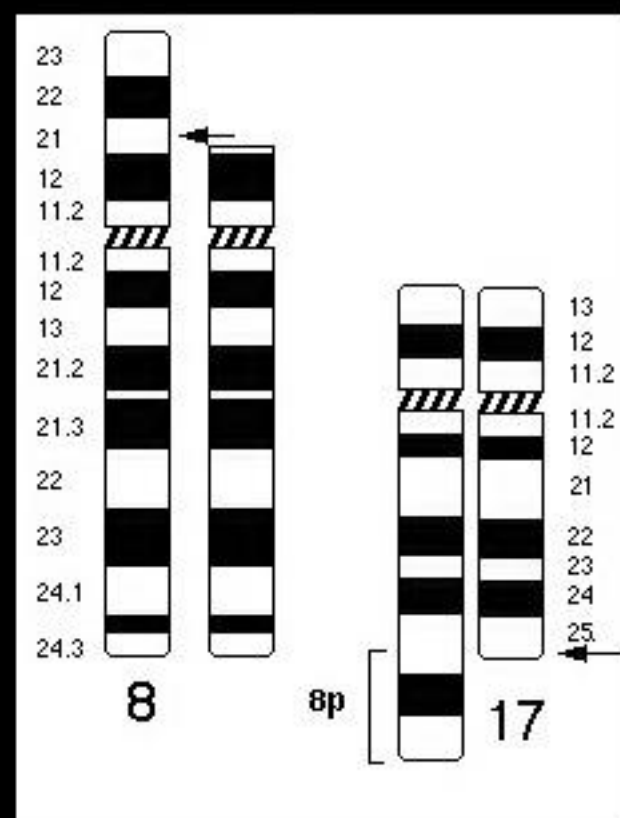
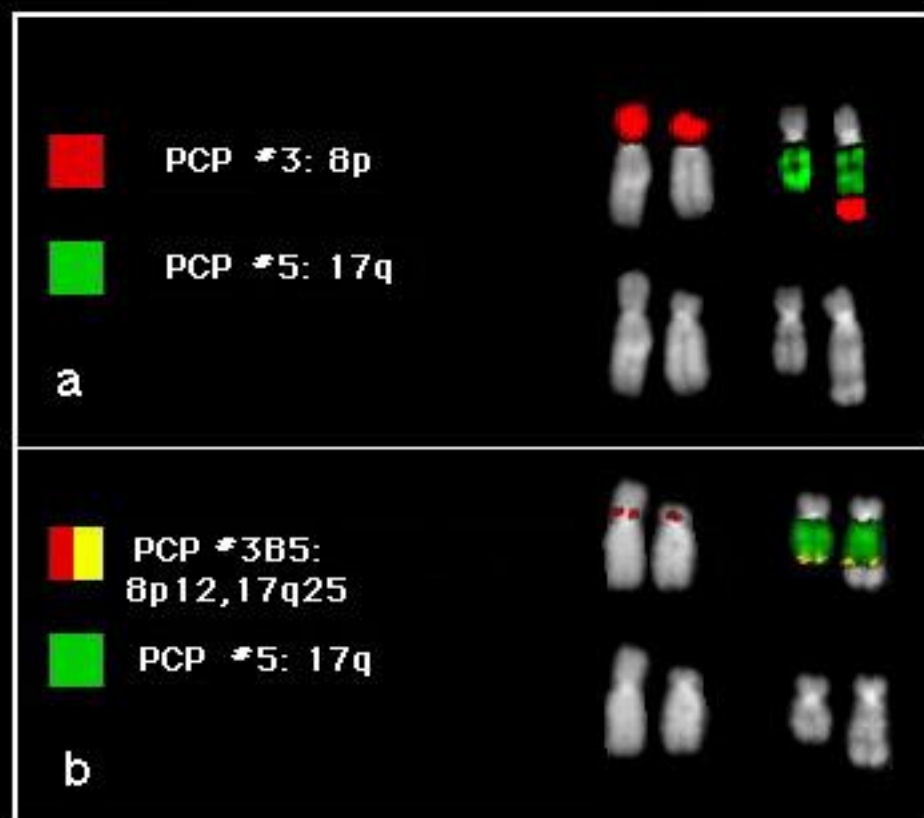








46,XX t(8;17)(8p;17q).ish t(8;17)(8p21.2;17q25.)  
 (pcp8p sp;pcp8p12; pcp17q; pcp17q25)





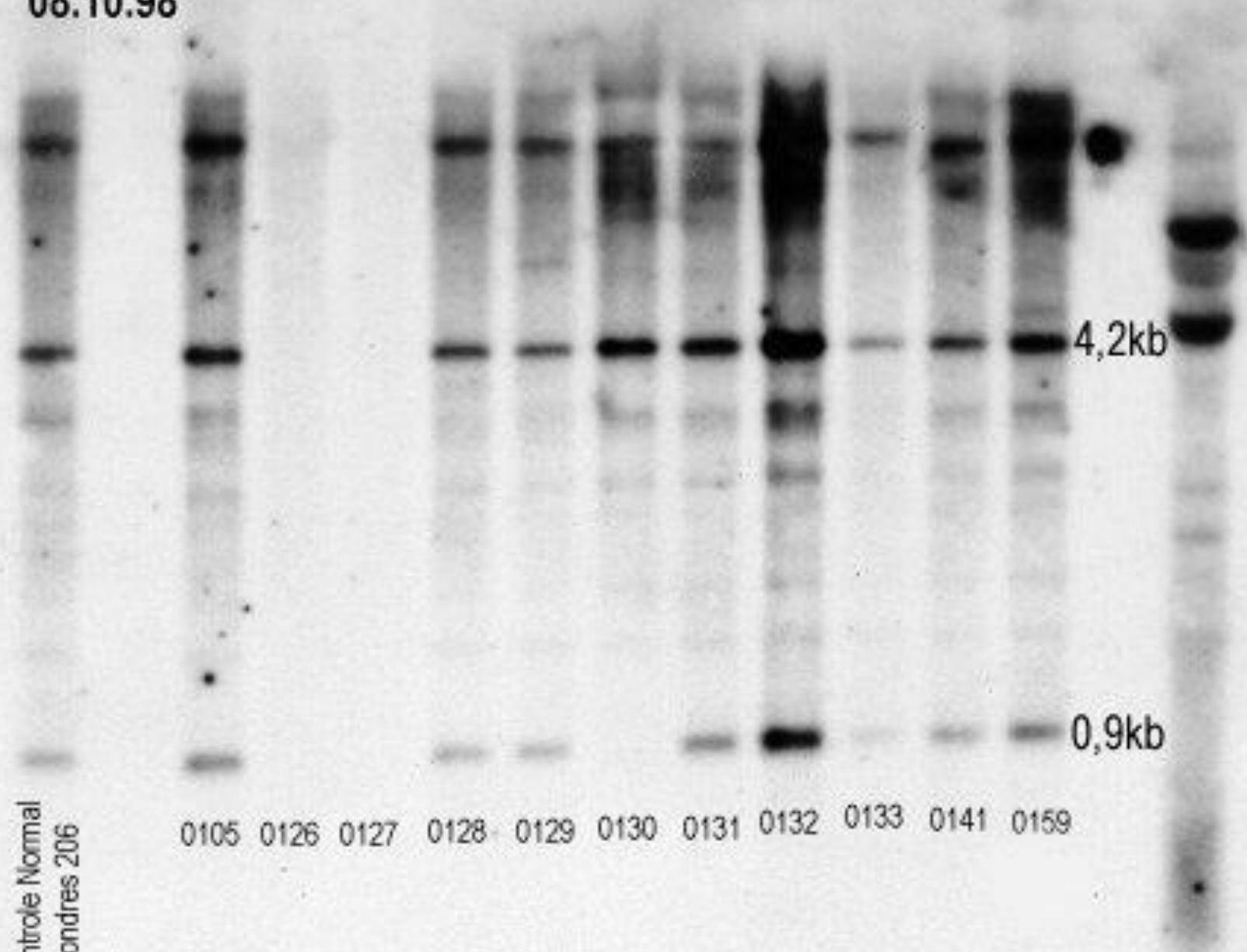
GEL SPW  
08.10.98

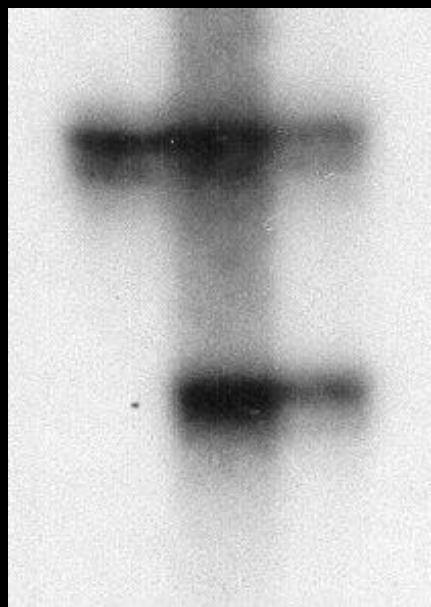
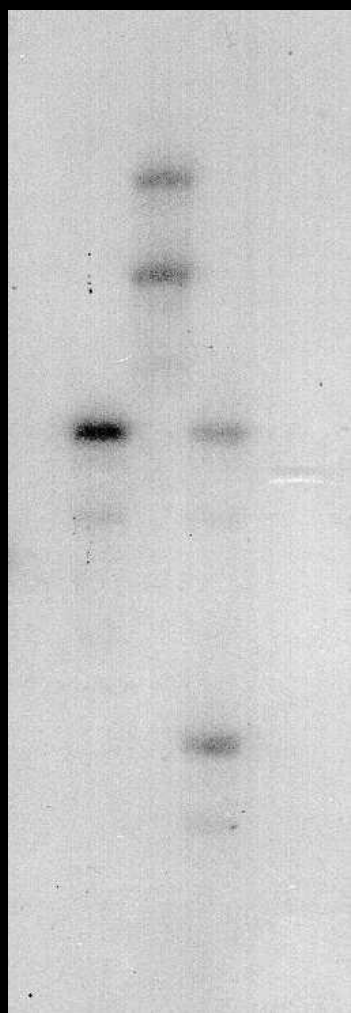
Controle Normal  
Londres 206

0105 0126 0127 0128 0129 0130 0131 0132 0133 0141 0159

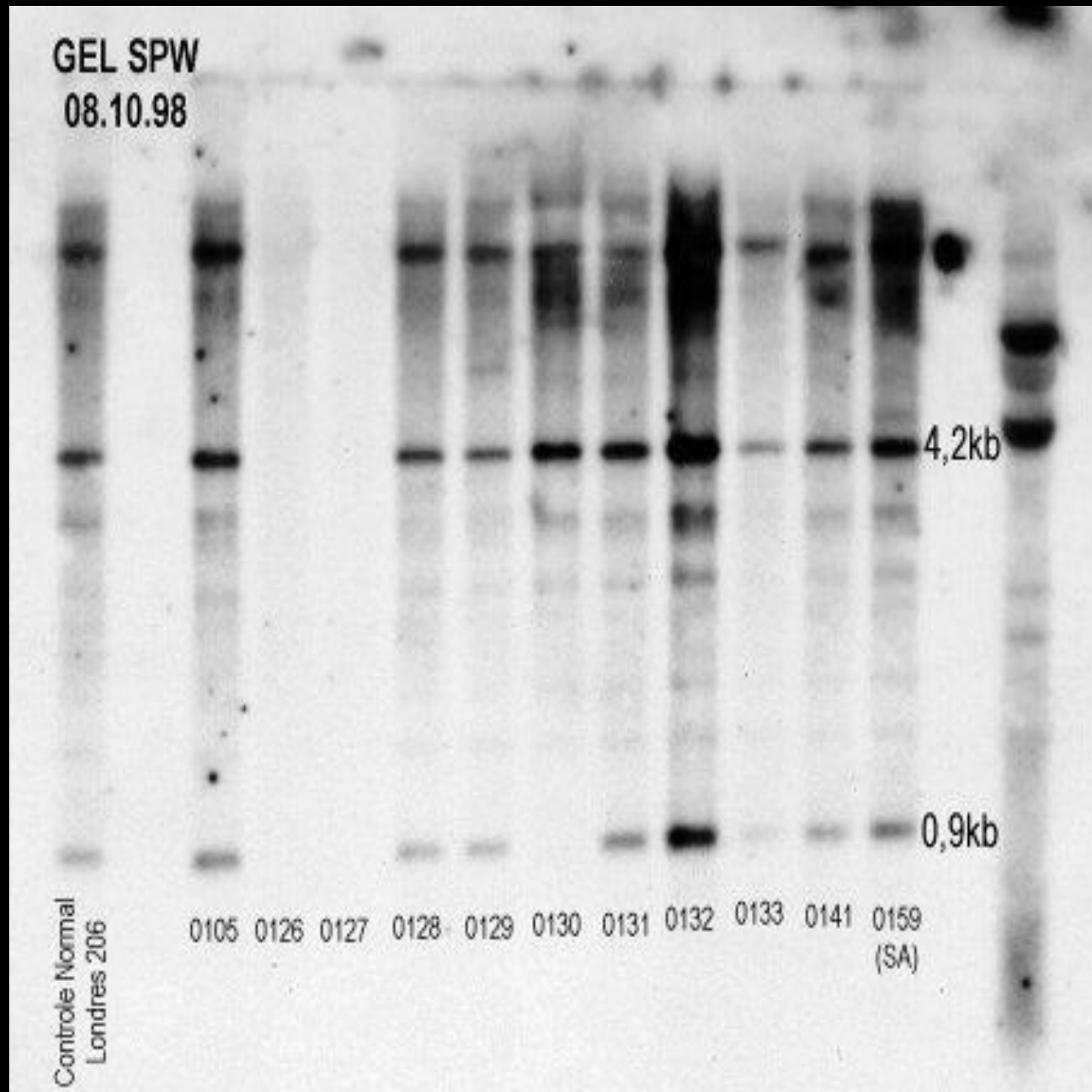
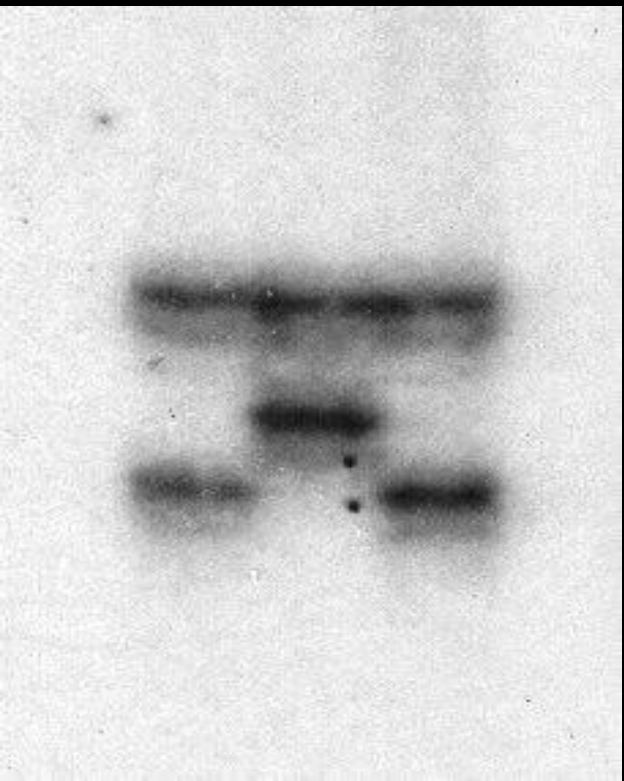
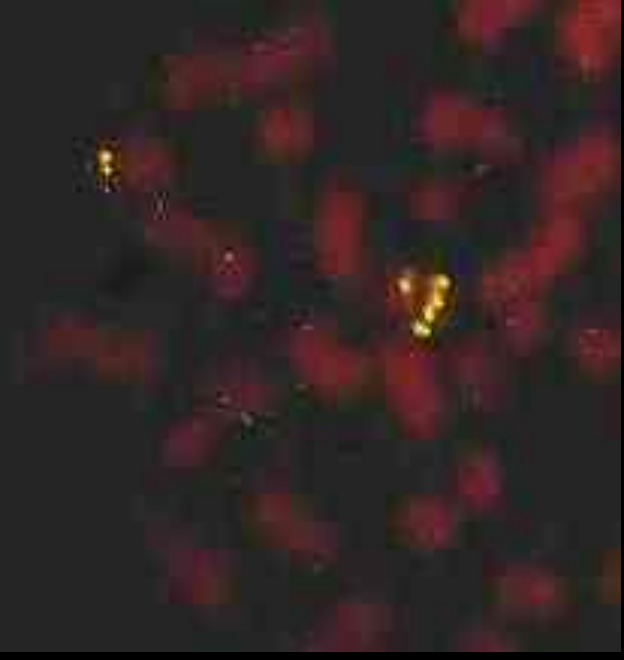
4,2kb

0,9kb









**DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL**

**TRIAGEM GENÉTICA PRÉ-IMPLANTACIONAL**





## Diagnóstico Genético Pré-implantacional

---

- Identifica doenças genéticas em embriões de 8 células gerados in vitro
- Indicado quando um ou ambos os pais são portadores de alteração genética que pode ser herdada e causar doença
- Envolve Fertilização Assistida, associada e técnicas de hibridação fluorescente in situ e biologia molecular



# Diagnóstico de Doenças Genéticas em Sangue Materno

---

Lancet. 1997 Aug 16;350(9076):485-7.

## **Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum.**

Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS.

Nuffield Department of Clinical Biochemistry, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, UK.

### **Abstract**

**BACKGROUND:** The potential use of plasma and serum for molecular diagnosis has generated interest. Tumour DNA has been found in the plasma and serum of cancer patients, and molecular analysis has been done on this material. We investigated the equivalent condition in pregnancy—that is, whether fetal DNA is present in maternal plasma and serum.

**METHODS:** We used a rapid-boiling method to extract DNA from plasma and serum. DNA from plasma, serum, and nucleated blood cells from 43 pregnant women underwent a sensitive Y-PCR assay to detect circulating male fetal DNA from women bearing male fetuses.

**FINDINGS:** Fetus-derived Y sequences were detected in 24 (80%) of the 30 maternal plasma samples, and in 21 (70%) of the 30 maternal serum samples, from women bearing male fetuses. These results were obtained with only 10 microL of the samples. When DNA from nucleated blood cells extracted from a similar volume of blood was used, only five (17%) of the 30 samples gave a positive Y signal. None of the 13 women bearing female fetuses, and none of the ten non-pregnant control women, had positive results for plasma, serum or nucleated blood cells.

**INTERPRETATION:** Our finding of circulating fetal DNA in maternal plasma may have implications for non-invasive prenatal diagnosis, and for improving our understanding of the fetomaternal relationship.



# Diagnóstico de Doenças Genéticas em Sangue Materno

---

- Pode ser útil
  - Sexagem
  - Tipagem sanguínea
  - Diagnóstico de aneuploidias
  - Diagnóstico de doenças gênicas
  - Paternidade intraútero
  - Investigação por painel de genes ou exoma

SUBSCRIBE

SCIENTIFIC  
AMERICAN.

English ▾ Cart **0** Sign In | Register

THE SCIENCES MIND HEALTH TECH SUSTAINABILITY EDUCATION VIDEO PODCASTS BLOGS STORE



HEALTH

# What Fetal Genome Screening Could Mean for Babies and Parents

A noninvasive screening method could provide expectant parents with unprecedented and comprehensive fetal genetic data, but it also presents new ethical quandaries

---

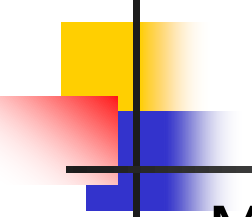
By Dina Fine Maron on January 15, 2014  3



# Métodos de Triagem

---

- Indicam a possibilidade de patologias fetais
  - Triagem Bioquímica em soro materno (Alfafetoproteína, Estriol não conjugado, Gonadotrofina coriônica humana)
  - Medida da translucência nucal por US



# Triagem Bioquímica em Soro Materno (16-18 semanas)

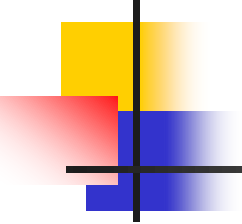
---

- Marcadores Bioquímicos

- Alfafetoproteína

- produzido no saco vitelino/fígado fetal
- Detecção na mãe: a partir de 6 semanas
- Níveis decrescem com a idade do feto
- Elevado em:
  - Gemelaridade
  - Defeitos de fechamento de tubo neural
  - onfalocele
- Baixo em:
  - Síndrome de Down

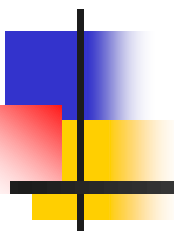




# Triagem Bioquímica em Soro Materno (16-18 semanas)

---

- Marcadores Bioquímicos
  - Gonadotrofina Coriônica Humana
    - Hormônio secretado pelo sinciotrofoblasto
    - Detecção materna: após implantação dos blastocistos
    - Nível sobe até a 10<sup>a</sup> semana, cai até a 18<sup>a</sup> e depois se mantém constante
    - Níveis altos em:
      - Síndrome de Down
  - Estriol Materno não conjugado

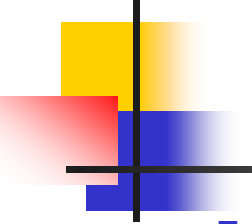


# Triagem Bioquímica em Soro Materno (16-18 semanas)

---

As dosagens bioquímicas não fazem diagnóstico!

São instrumentos de  
**DETERMINAÇÃO E  
SENSIBILIZAÇÃO DE RISCO!**



# Triagem Bioquímica em Soro Materno (16-18 semanas)

---

- Um exemplo:
  - Mulher de 25 anos:
    - Risco para S. Down =  $1/1250$
  - Mulher de 25 anos com alfafetoproteína de 2 a 2,5 X média =  $1/171$
- Maior parte dos serviços consideram  $1/380$  como indicação para amniocentese
- Associação (teste tríplice) sensibiliza a triagem
  - Alfafetoproteína isolada: 40% das gestações com S. Down
  - Teste Tríplice: 70%

**Table 21-2. Maternal risk factors for Down syndrome**

Advanced age (35 years or over)	MoM*
Maternal serum	
$\alpha$ -Fetoprotein (AFP)	(0.75)
Unconjugated estriol ( $\mu$ E3)	(0.73)
Human chorionic gonadotrophin (hCG)	(2.05)
Inhibin-A	(2.10)

\*Values in parentheses refer to the mean values in affected pregnancies, expressed as multiples of the median (MoMs) in normal pregnancies.

**Table 21-3. Detection rates using different Down syndrome screening strategies**

Screening modality	% of all pregnancies tested	% of Down syndrome cases detected
Age alone		
40 years and over	1.5	15
35 years and over	7	35
Age + AFP	5	34
Age + AFP, $\mu$ E3 + hCG	5	61
Age + AFP, $\mu$ E3, hCG + inhibin-A	5	75
NT alone	5	61
NT + age	5	69
hCG, AFP + age	5	73
NT + AFP, hCG + age	5	86

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein;  $\mu$ E3, unconjugated estriol; hCG, human chorionic gonadotrophin; NT, nuchal translucency.



# Atitudes Frente ao Diagnóstico Pré-Natal e Detecção de Anomalias Congênicas

---

- Quem deve informar o paciente?
  - O profissional da equipe com mais proximidade, em geral o obstetra, deve dar a informação inicial. Pode ser necessário encaminhamentos para outros esclarecimentos



# Atitudes Frente ao Diagnóstico Pré-Natal e Detecção de Anomalias Congênicas

---

- A quem informar?
  - À paciente, a princípio, e às pessoas que ela sugerir.
  - O apoio da família é fundamental!



# Atitudes Frente ao Diagnóstico Pré-Natal e Detecção de Anomalias Congênicas

---

- Quais os requisitos da informação?
  - Clara
  - Segura
  - Completa
  - Imparcial
- O que evitar?
  - Informações precipitadas
  - Informações contraditórias
  - Juízos pessoais
  - Atitudes diretivas
  - Falso paternalismo



# Atitudes Frente ao Diagnóstico Pré-Natal e Detecção de Anomalias Congênicas

---

- Quem toma as decisões?
  - A gestante e seu companheiro, dentro dos limites éticos e legais, após esclarecimento completo da situação
- A paciente precisa de apoio?
  - Familiar
  - Psicológico
  - Equipe de medicina fetal