

CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓ: DIAGNÒSTIC PRENATAL I ASSESSORAMENT GENÈTIC

El Diagnòstic Prenatal té com a objectiu la detecció "in utero" dels defectes congènits. S'entén com a defecte congènit tota anomalia en el desenvolupament morfològic, estructural, funcional o molecular present en el moment del naixement, encara que pugui manifestar-se posteriorment, ja sigui de caràcter intern o extern, familiar o esporàdic, hereditari o no, únic o múltiple.

El Diagnòstic Prenatal inclou el procés d'estimació de riscos d'anomalies cromosòmiques mitjançant el cribratge en gestacions de baix risc o l'assessorament genètic en gestacions d'alt risc i els procediments diagnòstics invasius per poder realitzar els estudis genètics.

L'objectiu de l'Assessorament Genètic o Consell Reproductiu consisteix en determinar el risc "a priori" d'un resultat reproductiu desfavorable, i oferir assessorament i mitjans assequibles per a la seva prevenció. El procés d'Assessorament Genètic pre o postconcepcional inclou els següents apartats:

1.1. Identificació de la causa específica i/o del risc reproductiu materno-fetal mitjançant la recollida i interpretació adequada de la història familiar, personal i reproductiva.

1.2. Informació precisa sobre els riscos d'anomalia fetal, així com dels mecanismes d'interferència, amb transmissió d'aquesta informació a la parella de manera entenedora, procurant disminuir l'angoixa associada a la reproducció.

1.3. Valoració amb la parella dels beneficis i limitacions de les diverses alternatives, de manera no dirigida.

1.4. Establiment d'un pla de prevenció primària o secundària.

2. RISC DE RECURRÈNCIA DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

El risc de recurrència d'una anomalia cromosòmica (en una mateixa gestant) s'ha estimat tradicionalment en un 1% i per tant es recomanava sempre prova invasiva. Actualment el risc de recurrència es pot estimar de manera més acurada.

2.1. En qualsevol anomalia cromosòmica prèvia (en la mateixa gestant) es realitzarà un assessorament específic sobre els riscos de la gestació actual en una visita d'Assessorament Genètic. En general, es demanarà cribratge combinat de primer trimestre i es deixarà sempre la possibilitat de realitzar un DNA lliure (a excepció d'una triploïdia prèvia) o un procediment invasiu només en funció de l'antecedent.

2.2. Per tal de calcular el risc de recurrència de trisomia 21 després de trisomia 21 prèvia, s'ha d'afegir un excés de risc de trisomia 21 al risc obtingut pel cribratge combinat de primer trimestre (o en el seu cas el quàdruple test de segon trimestre, o el de l'edat materna a partir de les 20 setmanes). Aquest excés de risc disminueix en funció de l'edat materna en el moment de la gestació prèvia amb trisomia 21. Així, una gestació prèvia amb trisomia 21 fins als 27 anys comportarà un risc superior a 1/250 en una gestació posterior. Contràriament, una trisomia 21 prèvia en edats avançades només suposarà un augment marginal del risc de trisomia 21 per una gestació posterior. Es pot utilitzar la calculadora <https://appsjuan.shinyapps.io/myhgapp/> per a afegir l'excés de risc. No s'ha d'utilitzar l'excés de risc

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

fix (independent de l'edat materna) que apliquen la majoria de softwares de càlcul i sobretot no apliquem els 2 excessos de risc en el mateix cribratge.

Edat materna en la primera gestació	Homotrisomia		Heterotrisomia	
	Risc per 1000 embarassos	Excés de risc 1/X	Risc per 1000 embarassos	Excés de risc 1/X
20	4.9	204	3.7	272
21	4.9	204	3.7	272
22	4.8	208	3.6	278
23	4.7	211	3.5	284
24	4.6	218	3.5	290
25	4.5	222	3.4	296
26	4.3	234	3.2	310
27	4.1	243	3.1	325
28	3.8	264	2.9	351
29	3.5	288	2.6	381
30	3.2	316	2.4	417
31	2.8	362	2.1	476
32	2.3	436	1.7	580
33	1.9	527	1.4	702
34	1.5	666	1.1	889
35	1.2	844	0.9	1111
36	0.9	1151	0.7	1481
37	0.6	1582	0.5	2222
38	0.5	2110	0.4	2667
39	0.4	2532	0.3	3333
40	0.3	3165	0.2	4444
41	0.2	4219	0.2	6667
42	0.2	6329	0.2	6667
43	0.2	6329	0.2	6667
44	0.2	6329	0.2	6667
45	0.2	6329	0.2	6667
46	0.1	12658	0.1	13333
47	0.1	12658	0.1	13333
48	0.1	12658	0.1	13333
49	0.1	12658	0.1	13333
50	0.1	12658	0.1	13333

Excés de risc de trisomia 21 després d'una trisomia 21 (homotrisomia) en funció de l'edat materna durant el embaràs afecte (homotrisomia). Les dos últimes columnes de la taula mostren l'excés de risc de trisomia 21 després d'una trisomia diferent en funció de l'edat materna en el moment del embaràs afecte (heterotrisomia). (Grande M, et al. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep 21:1-3. doi: 10.1080/14767058.2016.1219990.)

2.3 Risc de trisomia 21 després d'una altra trisomia prèvia: hi ha un excés de risc d'heterotrisomia tant després d'una trisomia autosòmica viable, com d'una no viable od'una trisomia sexual. Es sumarà l'excés de risc corresponent a l'edat materna en el moment de la trisomia al del cribratge combinat. Es pot utilitzar la calculadora <https://appsjuan.shinyapps.io/myhgccapp/>.

2.4 El risc de T21 resultant es classificarà en les mateixes categories de risc que es defineixen per al test combinat de primer trimestre

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

2.5 Risc de recurrència de la monosomia X i triploïdia: no hi ha un risc augmentat de trisomia 21 o d'altres trisomies per sobre de l'esperat per edat materna. Hi ha un cert risc teòric de recurrència de la mateixa anomalia degut a un eventual mosaicisme germinal.

2.6 Down familiar: en cas de qualsevol trisomia 21 en les famílies dels progenitors, caldrà consultar el cariotip de cas afecte, o bé realitzar el cariotip del progenitor que sigui familiar seu. Només hi haurà un risc augmentat en la present gestació quan el Down sigui causat per una translocació desequilibrada i el progenitor sigui portador de la translocació en equilibri. En cas contrari, els risc correspon al de la població general.

3. CRIBATGE

3.1 COMBINAT BIOQUÍMIC-ECOGRÀFIC DEL PRIMER TRIMESTRE

Es el mètode de cribratge de primera elecció en el nostre medi, ja que presenta una taxa de detecció de trisomia 21 (T21) del 90% per a una taxa de falsos positius del 4%. Consisteix en l'estimació de les probabilitats que el fetus estigui afecte de les síndromes de Down, Edwards o Patau (T21 i T18/T13) a partir del risc inherent a l'edat materna, modificat per la desviació trobada en els marcadors ecogràfics i bioquímics de primer trimestre. Es realitza de rutina a totes les gestants, sigui quina sigui la seva edat, en què no es tingui constància d'anomalia cromosòmica parental i que consultin abans de les 13.6 setmanes. El procés consisteix en una extracció de sang materna i una ecografia, preferiblement en 2 períodes gestacionals diferenciats, però en consultes tardanes es pot realitzar tot el mateix dia.

3.1.1. L'extracció de sang es realitzarà entre les 7.6 i 13.6 setmanes per amenorrea, preferentment a les 8-10 setmanes. No cal que la gestant estigui en dejú, ni que s'hagi fet una ecografia de datació prèvia. En el Laboratori es determinen els nivells de la fracció β lliure de la gonadotrofina coriònica (β -hCG) i els de la proteïna placentària A associada a l'embaràs (PAPP-A). Els valors obtinguts s'expressaran en múltiples de la mediana (MoM) després de la comunicació de l'edat gestacional ecogràfica.

3.1.2. L'ecografia es practicarà entre les 11.2 i 13.6 setmanes (CRL 45-80 mm), preferentment a les 12 setmanes, amb l'objectiu de datar la gestació, descartar la gestació múltiple i valorar la translucidesa nugal (TN). S'utilitzarà el percentil 50 de la taula de Robinson & Fleming (1975) com a única taula de datació de la gestació a partir del CRL. Fora del rang 45-80 mm de CRL es procedirà com s'indica a continuació:

- CRL < 45 mm: es reprogramarà l'ecografia. La bioquímica es repetirà en cas que s'hagués extret abans de les 7.6 s.
- CRL 81-84 mm: és factible si l'extracció de sang s'ha realitzat abans de les 14.0 setmanes (fins a un CRL 80 mm).
- CRL > 84 mm: caldrà realitzar cribratge de segon trimestre

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

CRL (mm)	GA (wks + days)			CRL (mm)	GA (wks + days)		
	50 th centile	5 th centile	95 th centile		50 th centile	5 th centile	95 th centile
5	6+0	5+2	6+5	43	11+0	10+3	11+5
6	6+2	5+4	7+0	44	11+1	10+3	11+6
7	6+3	5+6	7+1	45	11+2	10+4	11+6
8	6+5	6+0	7+2	46	11+2	10+5	12+0
9	6+6	6+2	7+4	47	11+3	10+5	12+1
10	7+1	6+3	7+5	48	11+4	10+6	12+1
11	7+2	6+4	8+0	49	11+4	10+6	12+2
12	7+3	6+5	8+1	50	11+5	11+0	12+2
13	7+4	7+0	8+2	51	11+5	11+1	12+3
14	7+5	7+1	8+3	52	11+6	11+1	12+4
15	7+6	7+2	8+4	53	11+6	11+2	12+4
16	8+1	7+3	8+5	54	12+0	11+2	12+5
17	8+2	7+4	8+6	55	12+1	11+3	12+5
18	8+3	7+5	9+0	56	12+1	11+3	12+6
19	8+3	7+6	9+1	57	12+2	11+4	12+6
20	8+4	8+0	9+2	58	12+2	11+4	13+0
21	8+5	8+1	9+3	59	12+3	11+5	13+0
22	8+6	8+1	9+4	60	12+3	11+6	13+1
23	9+0	8+2	9+5	61	12+4	11+6	13+1
24	9+1	8+3	9+6	62	12+4	12+0	13+2
25	9+2	8+4	9+6	63	12+5	12+0	13+3
26	9+3	8+5	10+0	64	12+5	12+1	13+3
27	9+3	8+6	10+1	65	12+6	12+1	13+4
28	9+4	8+6	10+2	66	12+6	12+2	13+4
29	9+5	9+0	10+3	67	13+0	12+2	13+5
30	9+6	9+1	10+3	68	13+0	12+3	13+5
31	9+6	9+2	10+4	69	13+1	12+3	13+6
32	10+0	9+2	10+5	70	13+1	12+4	13+6
33	10+1	9+3	10+6	71	13+2	12+4	14+0
34	10+2	9+4	10+6	72	13+2	12+5	14+0
35	10+2	9+5	11+0	73	13+3	12+5	14+0
36	10+3	9+5	11+1	74	13+3	12+6	14+1
37	10+4	9+6	11+1	75	13+4	12+6	14+1
38	10+4	10+0	11+2	76	13+4	13+0	14+2
39	10+5	10+0	11+3	77	13+5	13+0	14+2
40	10+6	10+1	11+3	78	13+5	13+0	14+3
41	10+6	10+2	11+4	79	13+6	13+1	14+3
42	11+0	10+2	11+5	80	13+6	13+1	14+4

Taula de Robinson & Fleming, 1975 (Br J ObstetGynaecol. 1975;8:702)

3.1.3. Els valors del CRL i de la TNs'introduiran en el software de càlcul de risc immediatament després de l'ecografia, en cas de test combinat en 2 fases, per tal de comunicar personalment els riscos a la gestant. El càlcul del risc es pot realitzar en una consulta específica (consulta de cribratge precoç portat per llevadores) o pel mateix ecografista.

3.1.4. L'estimació del risc de T21 i T18/13 es realitzarà a partir del risc inherent a l'edat materna modificat en funció de la desviació dels 3 marcadors sobre els valors esperats per l'edat gestacional. En cas de donació d'ovocits l'edat materna a considerar és la de la donant. S'utilitzarà un software validat amb medianes calculades en la pròpia població. Els riscos de T21 o T18/13 es classificaran en 4 nivells:

- Molt alt: entre 1/ 2 i 1/10
- Alt: entre 1/11 i 1/250
- Intermedi: entre 1/251-1/1100
- Baix : <1/1100

Cap dels valors extrems dels marcadors bioquímics aïllats es considerarà indicació de procediment. En cas de TN augmentada (> percentil 99), s'oferirà biòpsia de vellositats corials + microarray i seguiment de la gestació a la mateixa unitat de Diagnòstic Prenatal, com a mínim fins a la setmana 22 (vegi's protocol TN augmentada i cariotip normal).

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

CRL (mm)	Percentil								
	1	2.5	5	10	50 (Mediana)	90	95	97.5	99
45	0.49	0.58	0.67	0.78	1.18	1.70	1.88	2.05	2.27
46	0.51	0.61	0.70	0.80	1.22	1.74	1.92	2.10	2.32
47	0.53	0.64	0.72	0.83	1.25	1.78	1.97	2.14	2.38
48	0.56	0.66	0.75	0.86	1.28	1.82	2.01	2.19	2.43
49	0.58	0.68	0.77	0.89	1.32	1.86	2.05	2.24	2.47
50	0.60	0.70	0.80	0.91	1.35	1.90	2.09	2.28	2.52
51	0.62	0.73	0.82	0.93	1.38	1.94	2.13	2.32	2.57
52	0.64	0.75	0.84	0.96	1.41	1.97	2.17	2.37	2.61
53	0.66	0.76	0.86	0.98	1.43	2.01	2.21	2.41	2.66
54	0.67	0.78	0.88	1.00	1.46	2.05	2.25	2.45	2.70
55	0.69	0.80	0.90	1.02	1.49	2.08	2.29	2.49	2.75
56	0.70	0.82	0.92	1.04	1.52	2.11	2.33	2.53	2.79
57	0.72	0.84	0.94	1.06	1.54	2.15	2.36	2.57	2.83
58	0.73	0.85	0.96	1.08	1.57	2.18	2.40	2.60	2.87
59	0.75	0.87	0.97	1.10	1.59	2.21	2.43	2.64	2.91
60	0.76	0.88	0.99	1.12	1.61	2.24	2.47	2.68	2.95
61	0.77	0.89	1.00	1.13	1.64	2.28	2.50	2.71	2.99
62	0.79	0.91	1.02	1.15	1.66	2.31	2.53	2.75	3.03
63	0.80	0.92	1.03	1.16	1.68	2.33	2.56	2.78	3.07
64	0.81	0.93	1.05	1.18	1.70	2.36	2.60	2.82	3.11
65	0.82	0.94	1.06	1.19	1.72	2.39	2.63	2.85	3.15
66	0.83	0.96	1.07	1.21	1.74	2.42	2.66	2.89	3.18
67	0.84	0.97	1.08	1.22	1.76	2.45	2.69	2.92	3.22
68	0.85	0.98	1.10	1.24	1.78	2.48	2.72	2.95	3.26
69	0.85	0.99	1.11	1.25	1.80	2.50	2.75	2.98	3.29
70	0.86	1.00	1.12	1.26	1.82	2.53	2.78	3.02	3.33
71	0.87	1.01	1.13	1.27	1.84	2.56	2.81	3.05	3.36
72	0.88	1.02	1.14	1.29	1.86	2.58	2.84	3.08	3.40
73	0.89	1.02	1.15	1.30	1.87	2.61	2.86	3.11	3.43
74	0.89	1.03	1.16	1.31	1.89	2.63	2.89	3.14	3.46
75	0.90	1.04	1.17	1.32	1.91	2.66	2.92	3.17	3.50
76	0.90	1.05	1.18	1.33	1.93	2.68	2.95	3.20	3.53
77	0.91	1.05	1.18	1.34	1.94	2.70	2.97	3.23	3.56
78	0.92	1.06	1.19	1.35	1.96	2.73	3.00	3.26	3.60
79	0.92	1.07	1.20	1.36	1.97	2.75	3.02	3.29	3.63
80	0.92	1.07	1.21	1.37	1.99	2.77	3.05	3.32	3.66
81	0.93	1.08	1.21	1.38	2.00	2.80	3.08	3.34	3.69
82	0.93	1.09	1.22	1.38	2.02	2.82	3.10	3.37	3.72
83	0.94	1.09	1.23	1.39	2.03	2.84	3.13	3.40	3.75
84	0.94	1.10	1.23	1.40	2.05	2.86	3.15	3.43	3.78

Percentils de la TN(mm) en funció del CRL (Borrell et al., ProgrObstetGinecol 2006;49:434)

3.1.5. Es realitzarà una correcció dels valors dels marcadors bioquímics en funció de diverses característiques maternes: pes, ètnia i diabetis insulíndependent. En gestants transplantades renals, es recomanable els valors de la fβ-hCG s'han corregir en funció dels nivells de creatinina.

3.1.6. En gestacions gemel.lars dicorials es realitzarà una estimació de risc per a cada fetus, després d'aplicar-se els corresponents factors de correcció dels marcadors bioquímics. En gemel.lars monocorials hi haurà un únic risc calculat a partir de la mitjana de les dues TN. En gestacions múltiples de més alt ordre es farà l'estimació del risc amb TN + edat(vegi's *protocol Gestació Múltiple*).

3.1.7. En cas d'un segon sac no viable ("vanishing twin") si l'embrió té un CRL mesurable es calcularà els riscos de trisomies únicament amb l'edat materna i la TN. Si no es visualitza l'embrió es farà el càlcul habitual sense correcció per gemel.lars.

3.1.8. Quan el risc resultant de trisomia 21 o 18/13 sigui molt alt ($\geq 1/10$) es programarà una visita d'assessorament genètic per oferir un procediment invasiu amb microarray. Quan no sigui possible l'entrega immediata dels resultats del cribratge, perquè no es realitza en 2 fases o perquè el laboratori és el responsable de donar els resultats, s'ha d'avisar ala gestant abans de les 48 h (2 dies feiners). En la visita d'assessorament s'informarà sobre el significat d'un cribratge d'alt risc, els riscos i complicacions dels procediments invasius i les limitacions dels diversos estudis genètics: QF-PCR i array-CGH. Es realitzarà un pedigree que inclogui 3 generacions i es comprovaran les determinacions

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

de grup sanguini i RhD, així com les serologies del HIV i VHB (VHC en cas de risc). Sempre que sigui possible el consentiment informat de la biòpsia de vellositats corials es signarà abans de les 24 hores prèvies al procediment.

3.1.9 En cas de risc alt (1/11-1/250) es programarà una visita d'assessorament genètic per informar sobre el significat d'un cribratge d'alt risc i per explicar els avantatges i inconvenients de practicar tant l'estudi de DNA lliure com la prova invasiva. L'avantatge del DNA lliure és evitar el risc de pèrdua fetal i l'inconvenient és tenir informació limitada als cromosomes estudiats i ser de menys precisió, tot i que la detecció per a la trisomia 21 és del 99%. L'inconvenient de la prova invasiva diagnòstica és tenir un risc de 0.1-0.2% de pèrdua fetal i l'avantatge és tenir informació més precisa sobre tots els cromosomes. Finalment la gestant amb l'ajuda de la seva parella hauran d'optar per un mètode o l'altre. (Annex 1, consentiment informat per l'estudi de DNA lliure)

3.1.10 En cas de risc intermedi (1/251-1/1100), s'informarà sobre el significat del resultat, dels avantatges i limitacions del DNA fetal lliure i de l'opció de realitzar-lo per completar el cribratge (pendent d'implementació el 2020).

3.1.11 En un resultat de baix risc (<1/1100) s'entregarà el resultat i es comentaran les limitacions del cribratge.

3.2 CRIBRATGE BIOQUÍMIC DE SEGON TRIMESTRE

Es el mètode cribratge de segona elecció, ja que presenta una taxa de detecció (75%) inferior a la del primer trimestre. Consisteix en l'estimació del risc per a les T21 i T18/13 a partir del risc inherent a l'edat materna al moment del part modificat per la desviació de marcadors bioquímics de segon trimestre. Es realitza de rutina a totes les gestants, sigui quina sigui la seva edat, que consultin a partir de les 14.0 setmanes. El procés consisteix en una extracció de sang materna.

3.2.1. Cal una ecografia prèvia per datar la gestació i descartar la gestació múltiple. Quan no s'hagi valorat la TN en el primer trimestre, es valorarà el plec nugal. Quan sigui factible, s'incorporarà el plec nugal com a nou marcador d'un cribratge combinat de segon trimestre.

3.2.2. L'extracció de sang es realitzarà entre les 14.0 i 19.6 setmanes, preferentment entre les 15-18 setmanes. No cal que la gestant estigui en dejú. El test més efectiu és el test quàdruple que inclou la fracció β lliure de la gonadotrofina coriònica ($f\beta$ -hCG), l'alfa-fetoproteïna (AFP), l'estriol no conjugat (uE3) i la Inhibina-A (inhA). Quan no es disposi d'inhibina-A es pot realitzar el triple test ($f\beta$ -hCG + AFP + uE3), però mai un doble test ($f\beta$ -hCG + AFP). Els valors obtinguts s'expressaran en múltiples de la mediana (MoM) en funció de l'edat gestacional ecogràfica.

3.2.3. L'estimació del riscos de T21 i T18 es realitzen a partir del risc inherent a l'edat materna al moment del part, modificats en funció de la desviació dels marcadors sobre els valors esperats per a l'edat gestacional. En cas de donació d'ovocits l'edat materna a considerar és la de la donant. S'utilitzarà un software validat amb medianes de la pròpia població. Es considera d'alt risc quan és $\geq 1/250$ per a la T21 o T18/13. Cap dels valors extrems dels marcadors aïllats es considerarà indicació de procediment.

3.2.4 Es realitzarà una correcció dels valors dels marcadors bioquímics en funció diverses característiques maternes: pes, ètnia, diabetis insulíndependent i tabaquisme. En gestants transplantades renals, es recomanable els valors de la $f\beta$ -hCG s'han corregir en funció dels nivells de creatinina.

3.2.5. En gestacions gemel·lars, s'apliquen uns factors de correcció corresponents a cada marcador bioquímico, i presenta una efectivitat menor (taxa detecció del 50%). No s'aplica en gestacions múltiples de més alt ordre.

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

3.2.6. En cas d'AFP ≥ 2.5 MoM es realitzarà ecografia dirigida per descartar defectes del tub neural o de la paret abdominal. Es pot considerar la possibilitat d'amniocentesi per a determinació d'AFP i AChE en líquid amniòtic en cas d'ecografia dubtosa.

3.2.7. La distribució de riscos i l'assessorament en cada nivell serà el mateix que en el primer trimestre, amb la diferència que s'oferirà una amniocentesi com a procediment invasiu.

4. ESTUDI DNA FETAL LLIURE

4.1 En el plasma matern, una petita proporció ($\approx 10\%$) del DNA lliure (és a dir, extracel·lular) circulant és d'origen fetal, concretament del trofoblast. L'estudi d'aquest DNA fetal lliure permet detectar les anomalies cromosòmiques més freqüents. Habitualment s'estudien només les 3 trisomies autosòmiques viables (21,18,13) i les aneuploïdies sexuals (X,Y), però també es pot ampliar a les trisomies dels altres cromosomes (de l'1 al 22) i a unes microdelecions seleccionades. Les triploïdies només es detecten amb el mètode de genotipatge d'SNP, però no amb el mètode del comptatge relatiu, que és el més habitual.

Es tracta d'una prova de cribratge, no és una prova diagnòstica, i per tant no detecta totes les aneuploïdies que estudia, ni les trisomies en mosaic (quan no totes les cèl·lules tenen la trisomia), ni les trisomies parcials (quan només afecta a una part d'un cromosoma), ni les translocacions (canvis en la localització de fragments cromosòmics) dels cromosomes estudiats. Tampoc no pot detectar altres tipus d'anomalies genètiques, com ara les anomalies cromosòmiques dels cromosomes no estudiats, les microdelecions/microduplicacions, ni les anomalies familiars monogèniques, ni tampoc les malformacions fetals.

4.2 L'extracció de sang és d'uns 10 ml i es pot fer a partir de les 10 setmanes de gestació. És indicació d'estudi del DNA fetal lliure:

- Risc alt(1/11-1/250): com a alternativa a la prova invasiva, valorant avantatges i inconvenients (vegi's punt 3.1.9)

- Risc intermedi (1/251-1/1100) (pendent d'implementació el 2020)

En aneuploïdia prèvia es podria oferir com a alternativa a la prova invasiva, valorant avantatges i inconvenients, però en el nostre centre preferim recalcular el risc i actuar en funció de la categoria del risc resultant.

En molt alt risc es pot acabar acceptant la realització d'un DNA lliure. No es recomana en cas d'anomalia ecogràfica o TN augmentada, en què caldrà oferir un procediment invasiu.

4.3 Com que és una prova de cribratge, en cas d'un resultat d'alt risc de trisomia caldrà confirmar-lo amb una prova diagnòstica invasiva (biòpsia de vellositats corials o amniocentesi) perquè és una prova de cribratge. Una sospita de trisomia 21 o d'una altra aneuploïdia amb signes ecogràfics es pot confirmar amb biòpsia de vellositats corials, en cas contrari (una aneuploïdia no-T21 sense signes ecogràfics) s'haurà d'esperar a confirmar-ho amb una amniocentesi. La probabilitat que es confirmi un resultat positiu (valor predictiu positiu) per a la trisomia 21 és alta(91% en alt risc i 82% en baix risc) i més baixa per a les trisomies 13-18 (85% en alt risc i 40% en baix risc). El percentatge de positius en la població normal (taxa de falsos positius) és baix i correspon a un 0.1% per a cada cromosoma que s'estudii.

4.4 Un resultat de baix risc implica que és molt improbable que el fetus estigui afectat (resultat fals negatiu). La taxa de detecció del DNA fetal lliure és del 99% per a la trisomia 21, del 97% per a la trisomia 18 i del 97% per a la trisomia 13, que disminueixen alguns punts si ens referim concretament a determinacions del primer trimestre o a gestacions de baix risc. De totes maneres, el risc d'un fals negatiu per a la trisomia 21 és extremadament baix.(1-2%)

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

4.5 En algunes ocasions (4%) no es pot obtenir un resultat. En la meitat dels casos això es degut a una mostra inadequada de sang materna i en l'altre meitat a que la fracció fetal (percentatge de DNA fetal sobre el total del DNA lliure en circulació materna) és massa baixa per obtenir un resultat fiable (FF<3%). En aquests casos s'ha observat que hi ha un risc del 2-4% de trisomia 18-13 o triploïdia i es pot optar per la repetició de l'extracció de sang materna en una edat gestacional més avançada o bé per la realització d'un procediment invasiu, opció que està especialment indicada en gestants amb un alt índex de massa corporal (IMC>30).

4.6 Els resultats de l'estudi dl DNA lliure són mes fiables en fraccions fetals més altes i en riscos "a priori" més elevats (sigui del test combinat de primer trimestre, del cribratge bioquímic de segon trimestre en funció de l'edat materna en absència de cribratge). Existeixen diverses calculadores online que personalitzen el valor predictiu positiu o negatiu d'un resultat en funció dels risc "a priori".

4.7 L'estudi del DNA fetal lliure també es pot aplicar en gestacions gemel.lars, amb l'excepció d'algun kit comercial (Clarigo). La seva efectivitat en monocorials hauria de ser la mateixa de la dels únics, i en dicorials no està ben establerta, encara que és alta. Pel que fa a la taxa de resultats no informatius, s'ha constatat que pràcticament es del doble de la dels únics, perquè la fracció fetal de cada bessó ha de superar el 3%. En cas de "vanishing twin" es pot trobar DNA del fetus no evolutiu més enllà de 8 setmanes després del moment que ha deixat de ser viable. Per tant, hi ha un alt risc de falsos positius.

4.8 Hi ha pocs motius d'exclusió per a la realització d'una DNA fetal lliure: mare amb trasplantament d'organ o de moll d'os, i "vanishing twin". L'ovodonació ha deixat de ser un motiu d'exclusió per a la gran majoria de kits comercials. El sobrepès i el tractament amb heparina no son motius d'exclusió.

5. SONOGRAMA GENÈTIC

S'entén per sonograma genètic l'avaluació de marcadors ecogràfics d'aneuploïdia per tal de modificar -ne el risc mitjançant els likelihood ratios (LR) de cada marcador estudiat. En casos de riscos intermedis, és un mètode alternatiu a l'estudi del DNA lliure fetal, quan no se'n pugui disposar. També estarà indicat realitzar el sonograma genètic davant la troballa d'algun marcador alterat, com pot ser la detecció d'un ductus venós patològic a l'ecografia de primer trimestre o per la troballa casual d'un marcador de segon trimestre alterat.

5.1 SONOGRAMA GENÈTIC DE PRIMER TRIMESTRE

5.1.1 El sonograma de primer trimestre consisteix en modificar el risc de trisomia 21 del test combinat a partir de l'avaluació, entre les 11.2 i les 14.2 setmanes (CRL 45-84 mm), dels marcadors ecogràfics secundaris: os nasal absent, ductus venós amb flux absent o revers a la contracció atrial i regurgitació tricúspida.

5.1.2 Quan s'estudia el ductus venós de manera sistemàtica durant l'ecografia de cribratge de primer trimestre i se'n troba un flux patològic (flux revertit o absent a la ona A) s'avaluaran els altres 2 marcadors ecogràfics secundaris de primer trimestre idealment durant la mateixa exploració i si no és possible diferint-ho a una ecografia posterior específica (sonograma genètic). El risc de T21 del test combinat es modificarà en funció dels LR corresponents i s'indicarà en tots els casos una ecocardiografia fetal per risc augmentat de cardiopatia

5.1.3 En cas d'un únic marcador ecogràfic secundari alterat, es multiplicarà el risc del cribratge combinat de primer trimestre pel "Isolated LR (iLR)" corresponent.

5.1.4 En cas de més d'un marcadors secundari positiu es multiplicarà el risc del cribratge combinat de primer trimestre pels "Positive LR (PLR)" dels marcadors presents i els "Negative LR (NLR)" dels marcadors absents.

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

5.1.5 En cas que tots els marcadors siguin negatius, el LR resultant és de 0.21

	Detection rate	False positive rate	PLR	NLR	iLR
Nuchal translucency					
Rate	69% (68/99)	5.0% (549/11,014)	-	-	-
95% CI	60-78	4.6-5.4			
Nasal bone					
Rate	20% (15/77)	1.3% (108/8,506)	15	0.82	3.9
95% CI	11-28	10.5-14.9			
Ductus venosus					
Rate	54% (50/93)	5.3% (572/10,830)	10.2	0.49	4.4
95% CI	44-64	4.9-5.7			
Tricuspid flow					
Rate	49% (17/35)	3.4% (37/1,078)	14.3	0.53	5.8
95% CI	32-65	2.4-4.5			

Likelihood Ratios obtinguts en els marcadors ecogràfics secundaris (Illa, Fetal DiagnTher 2013; 34:116-120)

5.1.7 La modificació del risc del test combinat amb els marcadors ecogràfics de primer trimestre es pot realitzar amb el propi aplicatiu del cribratge, si aquest ho permet (SsdwLab, Roche), o utilitzar les calculadores https://appsjuan.shinyapps.io/myhgccapp/o_appGeneticSonogram. Quan el risc de trisomia 21 resultant sigui $\geq 1/1100$ s'actuarà en funció del nivell de risc al igual que en el cribratge combinat de primer trimestre.

5.2 SONOGRAMA GENÈTIC DE SEGON TRIMESTRE

5.2.1. A qualsevol gestant que consulti entre les 20.0 - 24.6 setmanes sense cribratge previ se li oferirà la pràctica d'un sonograma genètic de segon trimestre, per estimar els risc de trisomia 21, ja que no es pot practicar ni el cribratge de primer, ni el del segon trimestre.

5.2.2. Es valoraran els següents 9 marcadors ecogràfics de T21 de segon trimestre: os nasal hipoplàsic o absent (< 2.5 mm), ARSA (artèria subclàvia dreta aberrant), ventriculomegàlia (≥ 10 mm), plec nucal augmentat (≥ 6 mm), hiperecogenicitat intestinal (similar a la de l'os), dilatació pièlica (≥ 4 mm), focus hiperecogènics intracardíacs, húmer escurçat ($<$ percentil 5è) i fèmur escurçat ($<$ percentil 5è) (vegi's guia clínica del screening prenatal ecogràfic).

5.2.3. Es parteix del risc de trisomia 21 inherent a l'edat materna:

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

COMPLETED YEARS	MONTHS											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
18	1:1561	1:1560	1:1559	1:1558	1:1557	1:1556	1:1556	1:1555	1:1554	1:1553	1:1552	1:1551
19	1:1550	1:1549	1:1548	1:1547	1:1546	1:1544	1:1543	1:1542	1:1541	1:1540	1:1538	1:1537
20	1:1536	1:1534	1:1533	1:1532	1:1530	1:1529	1:1527	1:1526	1:1524	1:1523	1:1521	1:1519
21	1:1518	1:1516	1:1514	1:1512	1:1510	1:1508	1:1506	1:1504	1:1502	1:1500	1:1498	1:1496
22	1:1494	1:1492	1:1489	1:1487	1:1485	1:1482	1:1480	1:1477	1:1474	1:1472	1:1469	1:1466
23	1:1463	1:1461	1:1458	1:1455	1:1452	1:1448	1:1445	1:1442	1:1439	1:1435	1:1432	1:1428
24	1:1425	1:1421	1:1417	1:1414	1:1410	1:1406	1:1402	1:1398	1:1394	1:1390	1:1385	1:1381
25	1:1376	1:1372	1:1367	1:1363	1:1358	1:1353	1:1348	1:1343	1:1338	1:1333	1:1328	1:1322
26	1:1317	1:1311	1:1306	1:1300	1:1294	1:1289	1:1283	1:1277	1:1271	1:1264	1:1258	1:1252
27	1:1245	1:1239	1:1232	1:1225	1:1219	1:1212	1:1205	1:1198	1:1191	1:1183	1:1176	1:1169
28	1:1161	1:1154	1:1146	1:1138	1:1130	1:1123	1:1115	1:1107	1:1099	1:1090	1:1082	1:1074
29	1:1065	1:1057	1:1048	1:1040	1:1031	1:1022	1:1014	1:1005	1:996	1:987	1:978	1:969
30	1:960	1:951	1:942	1:932	1:923	1:914	1:905	1:895	1:886	1:877	1:867	1:858
31	1:848	1:839	1:829	1:820	1:810	1:801	1:791	1:782	1:772	1:763	1:753	1:744
32	1:734	1:725	1:716	1:706	1:697	1:687	1:678	1:669	1:660	1:650	1:641	1:632
33	1:623	1:614	1:605	1:596	1:587	1:578	1:570	1:561	1:552	1:544	1:535	1:527
34	1:518	1:510	1:502	1:494	1:486	1:478	1:470	1:462	1:454	1:446	1:439	1:431
35	1:424	1:416	1:409	1:402	1:395	1:387	1:381	1:374	1:367	1:360	1:354	1:347
36	1:341	1:334	1:328	1:322	1:316	1:310	1:304	1:298	1:292	1:287	1:281	1:275
37	1:270	1:265	1:259	1:254	1:249	1:244	1:239	1:235	1:230	1:225	1:221	1:216
38	1:212	1:207	1:203	1:199	1:195	1:191	1:187	1:183	1:179	1:175	1:171	1:168
39	1:164	1:161	1:157	1:154	1:151	1:147	1:144	1:141	1:138	1:135	1:132	1:129
40	1:126	1:124	1:121	1:118	1:116	1:113	1:111	1:108	1:106	1:103	1:101	1:99
41	1:97	1:94	1:92	1:90	1:88	1:86	1:84	1:82	1:81	1:79	1:77	1:75
42	1:73	1:72	1:70	1:69	1:67	1:65	1:64	1:63	1:61	1:60	1:58	1:57
43	1:56	1:54	1:53	1:52	1:51	1:49	1:48	1:47	1:46	1:45	1:44	1:43
44	1:42	1:41	1:40	1:39	1:38	1:37	1:36	1:35	1:35	1:34	1:33	1:32
45	1:31	1:31	1:30	1:29	1:29	1:28	1:27	1:27	1:26	1:25	1:25	1:24
46	1:24	1:23	1:22	1:22	1:21	1:21	1:20	1:20	1:19	1:19	1:18	1:18
47	1:17	1:17	1:17	1:16	1:16	1:15	1:15	1:15	1:14	1:14	1:14	1:13
48	1:13	1:13	1:12	1:12	1:12	1:11	1:11	1:11	1:11	1:10	1:10	1:10
49	1:9	1:9	1:9	1:9	1:9	1:8	1:8	1:8	1:8	1:7	1:7	1:7
50	1:7	1:7	1:7	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:5	1:5	1:5

Risc de trisomia 21 a terme, en funció de l'edat materna, expressada en anys i mesos a la data probable de part (Cuckle et al, Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-92).

5.2.4. En cas de troballa d'un únic marcador en presentació aïllada, es multiplicarà el risc de l'edat pel LR isolated marker de l'última columna de la taula descrita per Agathokleous et al. (2013).

Table 11 Pooled estimates of detection rate (DR), false positive rate (FPR) and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) of sonographic markers for trisomy 21 and estimated likelihood ratio (LR) of individual isolated markers

Marker	DR (95% CI) (%)	FPR (95% CI) (%)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	LR isolated marker ⁴
Intracardiac echogenic focus	24.4 (20.9-28.2)	3.9 (3.4-4.5)	5.85 (5.04-6.80)	0.80 (0.75-0.86)	0.95
Ventriculomegaly	7.5 (4.2-12.9)	0.3 (0.2-0.4)	25.78 (12.85-51.73)	0.94 (0.91-0.98)	3.57
Increased nuchal fold	26.2 (20.3-33.0)	1.2 (0.7-2.2)	19.18 (11.55-31.84)	0.80 (0.75-0.86)	3.12
Echogenic bowel	16.7 (13.4-20.7)	1.1 (0.8-1.5)	11.44 (9.05-14.47)	0.90 (0.86-0.94)	1.65
Mild hydronephrosis	13.7 (11.1-17.0)	1.4 (1.2-1.8)	7.77 (6.22-9.71)	0.92 (0.89-0.96)	1.10
Short humerus	30.3 (17.1-47.9)	4.6 (2.8-7.4)	4.81 (3.49-6.62)	0.74 (0.63-0.88)	0.78
Short femur	27.7 (19.3-38.1)	6.4 (4.7-8.8)	3.72 (2.79-4.97)	0.80 (0.73-0.88)	0.61
ARSA	30.7 (17.8-47.4)	1.5 (1.0-2.1)	21.48 (11.48-40.19)	0.71 (0.57-0.88)	3.94
Absent or hypoplastic NB	59.8 (48.9-69.9)	2.8 (1.9-4.0)	23.26 (14.23-38.03)	0.46 (0.36-0.58)	6.58

⁴Derived by multiplying the positive LR for the given marker by the negative LR of each of all other markers, except for short humerus. ARSA, aberrant right subclavian artery; NB, nasal bone.

Likelihood ratios (LR) positius, negatius i solats dels marcadors de T21 de segon trimestre (Agathokleous, Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41:247-261)

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

5.2.5. En cas de troballa de més d'un marcador, es multiplicarà el risc de l'edat pels LR positius dels marcadors presents i pels LR negatius dels marcadors absents de la taula publicada per Agathokleous et al. (2013).

5.2.6 Si no hi ha cap marcador present, el risc de l'edat es multiplica per 0.13

5.2.7. Si durant l'ecografia morfològica (19-22 setmanes) s'observa un o més d'un marcador ecogràfic s'aplicaran els mateixos LR, modificant el risc estimat prèviament en el cribratge de primer o segon trimestre, segons sigui el cas.

5.2.8. La modificació del risc del test combinat amb els marcadors ecogràfics de segon trimestre es pot calcular amb el propi aplicatiu del cribratge, si aquest ho permet (SsdwLab, Roche), o utilitzar les calculadores appGeneticSonography o <https://appsjuan.shinyapps.io/myhgcap/>. En cas de que algun marcador no sigui avaluable aquestes dues calculadores no serveixen i s'haurà d'utilitzar l'Appendix S1 de <https://obgyn-onlinelibrary-wiley-com.sire.ub.edu/doi/full/10.1002/uog.12364>. Quan el risc de trisomia 21 resultant sigui $\geq 1/1100$ s'actuarà en funció dels nivells de risc que ja s'han descrit per al primer trimestre.

5.2.9. El plec nucal es valorarà de manera sistemàtica en totes les gestacions en què no s'hagi valorat la TN en el primer trimestre.

5.2.10. Quan es detectin uns quists de plexes coroïdeus aïllats (sense altres troballes), en presentació única o múltiple, el risc de T18 es multiplica per un LR de 7. En cas que el risc previ a l'ecografia sigui d'1/10000, aquest risc augmentarà fins a 1/1429. No es modificarà el risc de T21.

5.2.11. Els marcadors d'aneuploidia observats constaran a l'informe ecogràfic, encara que no suposin un augment en el risc de T21 o T18/13 i si cal es farà constar que la troballa és una variant de la normalitat.

6.- CONTROL DE QUALITAT DE LA TRANSLUCIDESA NUCAL

6.1 La TN és el marcador amb més potencia dins del cribratge combinat de primer trimestre i això fa que sigui el marcador que més pes tindrà en el càlcul del risc resultant. De fet, petites desviacions en la seva mesura comporten disminucions importants en l'eficàcia del cribratge combinat de primer trimestre. És per aquests motius que el control de qualitat de la mesura de la TN és àmpliament recomanat.

6.2 Revisar la qualitat de la mesura a partir de les imatges de cada una de les ecografies es poc viable a nivell poblacional del cribratge. Per aquest motiu s'han ideat mètodes estadístics quantitius que es basen en la comparació de les mesures realitzades per un operador amb les mesures esperades. S'apliquen 2 metodologies de control de qualitat quantitiu:

6.2.1. **Avaluació retrospectiva** de la Mediana dels MoMs i de la desviació estàndard dels Log10 MoM: Per a cadascun dels ecografistes es calcula la mediana dels MoMs de totes les TN obtingudes durant un període determinat, per poder-ho avaluar cal que s'hagin realitzat un mínim de 30 mesures. Es classifica en 3 categories:

- 0.90-1.10 MoM: estimació correcta de la TN
- <0.90 MoM: infraestimació de la TN
- >1.10 MoM sobreestimació de la TN

PROTOCOL: CRIBATGE PRENATAL DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

La desviació d'aquest paràmetre es correlaciona amb empitjorament dels resultats del cribratge, la infraestimació amb disminució de la sensibilitat i la sobreestimació amb increment dels falsos positius. A la pràctica gairebé no es troben sobrestimacions. Les infraestimacions es classifiquen en moderades (0.70-0.89 mediana MoM) i greus (<0.70 mediana MoM).

D'acord amb el protocol de Cribratge d'anomalies cromosòmiques de Catalunya, tots els ecografistes que realitzin mesures de la TN han d'haver aconseguit el "certificate of competence" en TN que atorga la Fetal Medicine Foundation després d'haver realitzat un curs teòric online i haver presentat 3 imatges correctes de la TN <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>

La Comissió de Control de Qualitat en l'ecografia de primer trimestre de Catalunya realitza una avaluació anual de la Mediana del MoM de la TN i de la desviació estàndard dels Log10MoM. Si es detecta desviació moderada en la mediana dels MoM (0.70-0.89) es comunicarà a l'ecografista perquè s'autocorregixi. En cas d'una desviació greu (<0.70 MoM), caldrà que totes les seves mesures de la TN siguin supervisades.

El valor de la desviació estàndard del Log10MoM s'utilitzarà orientativament per valorar l'excés o el defecte de dispersió en les mesures, els valors normals es situen entre 0.08 i 0.12

6.2.2. Avaluació prospectiva amb la gràfica CUSUM: Monitoritza de forma prospectiva les mesures que va realitzant un operador. Tedues línies, la superior que monitoritza les desviacions de sobreestimació i la inferior en sentit d'infraestimació. Si les dues línies es mantenen dins els seus límits indiquen que no hi ha tendència a la desviació. Si la línia superior sobrepassa el seu límit hi ha tendència a la sobreestimació, i si ho fa la inferior tendència a la infraestimació. Presenta l'avantatge sobre l'avaluació retrospectiva que les desviacions es poden corregir abans que la mediana dels MoM s'hagi desviat, amb un impacte mínim sobre els resultats del cribratge. Si l'aplicatiu del cribratge disposa d'aquesta eina (SsdwLab, Roche) els propis ecografistes i/o tècnics podran aplicar-la a les seves mesures i el responsable de la unitat l'avaluarà com a mínim un cop a l'any per detectar possibles desviacions i fomentar la seva correcció.

Responsables del protocol:	J Sabrià, V Borobio, A Borrell
Data del protocol i actualitzacions:	01/01/2009, 01/01/2015
Última actualització:	20/02/2019
Pròxima actualització:	20/02/2023
Codi Hospital Clínic:	MMF-61-2009
Codi Sant Joan de Déu:	XXXXXXX

FULL DE CONSENTIMENT

Consentiment informat per a la prova de DNA fetal lliure en sang materna

IDENTIFICACIÓ GESTANT

Nom i cognoms

Número història clínica

IDENTIFICACIÓ REPRESENTANT LEGAL (si escau)

Nom i cognoms

Víncle amb el pacient

Se m'ha explicat àmpliament i he entès que aquest cribratge és específic per la detecció de les anomalies cromosòmiques numèriques i concretament per a la síndrome de Down, d'Edwards i de Patau, d'acord amb el Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Se m'ha explicat, entenc i accepto:

1. Els éssers humans tenim 23 parells de cromosomes, o sigui 46 cromosomes. Quan hi ha una **trisomia** d'un cromosoma concret, hi ha 3 cromosomes, enlloc de 2 i per tant el total són 47 cromosomes. Les trisomies més freqüents són la del cromosoma 21 o síndrome de Down que a Catalunya es presenta en 1 de cada 500 embarassos; la síndrome d'Edwards o trisomia 18 en 1 de cada 2000 i la trisomia 13 o síndrome de Patau en 1 de cada 4000.

Que la **síndrome de Down** comporta discapacitat intel·lectual i alguns defectes físics, sobretot cardíacs i l'esperança de vida és d'uns 60 anys. Les trisomies 18 i 13 comporten discapacitat intel·lectual molt greu i diversos defectes físics amb una esperança de vida de pocs anys quan arriben a néixer.

2. La prova analitza el **DNA fetal lliure** que passa de la placenta a la mare en una petita quantitat. L'extracció de sang és d'uns 9 ml i es pot fer a partir de les 10 setmanes de gestació.

3. La **taxa de detecció** d'aquesta prova és del 99% per a la trisomia 21, del 97% per a la trisomia 18 i del 97% per a la trisomia 13.

4. És una **prova de cribratge** i que el resultat de risc alt de trisomia, significa que la probabilitat que el resultat sigui cert és alta, però que s'ha de confirmar amb una prova invasiva (biòpsia de corion o amniocentesi), per estudiar els cromosomes del fetus. Igualment entenc que un resultat de baix risc implica que és extremadament improbable que el fetus estigui afectat (resultat fals negatiu).

5. Es tracta d'una prova de cribratge, **no és una prova diagnòstica**, ni tampoc serveix per detectar trisomies en mosaic (quan no totes les cèl·lules tenen la trisomia), ni trisomies parcials (quan només afecta a una part d'un cromosoma) o translocacions (canvis en la localització de fragments cromosòmics) dels cromosomes estudiats.

El test de DNA fetal **no pot detectar altres tipus d'anomalies genètiques**, com ara les anomalies cromosòmiques dels cromosomes no estudiats, les microdelecions, o les anomalies familiars monogèniques. Tampoc detecta malformacions fetals originades per causes ambientals o genètiques, per això és important realitzar una ecografia en el segon trimestre de la gestació.

FULL DE CONSENTIMENT

6. En algunes ocasions (4%), **no es pot obtenir un resultat**, i la causa més freqüent és perquè no hi ha prou DNA fetal lliure. En aquests casos s'haurà de plantejar si es realitza una segona extracció de sang o bé una prova invasiva.

7. En qualsevol moment abans de practicar la prova, i sense necessitat de donar cap explicació, puc **revocar** el consentiment que ara concedeix

He tingut la oportunitat de fer les preguntes que he considerat necessàries i aquestes han sigut contestades satisfactòriament.

Per tant, manifesto voluntàriament que estic satisfeta amb la informació rebuda i que he entès perfectament les possibilitats i les limitacions de la prova esmentada, i per això:

CONSENTEIXO **NO CONSENTEIXO**

Signatura
de l'obstetre/a o llevador/a

Signatura
La dona gestant

Signatura
Pare, mare o tutor/a legal