



Universitat de Girona

ESTUDI DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DETECTADES PRENATALMENT I POSTNATALMENT PER MÈTODES CITOGENÈTICS I ANÀLISI DE LA CONTRIBUCIÓ DELS DIFERENTS MÈTODES DE CRIBRATGE EN LA DETECCIÓ DE LES ANOMALIES PRENATALS.

HOSPITAL UNIVERSITARI Dr. JOSEP TRUETA

Mercè ALSIUS SUÑER

Dipòsit legal: Gi. 1661-2012

<http://hdl.handle.net/10803/94201>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Girona

TESI DOCTORAL

Estudi de les anomalies cromosòmiques
detectades prenatalment i postnatalment per
mètodes citogenètics i anàlisi de la contribució
dels diferents mètodes de cribratge en la detecció
de les anomalies prenatales.

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta,
període 1999-2009

Mercè Alsius Suñer
2012



Universitat de Girona

TESI DOCTORAL

Mercè Alsius Suñer

Títol de la tesi:

Estudi de les anomalies cromosòmiques
detectades prenatalment i postnatalment per
mètodes citogenètics i anàlisi de la contribució
dels diferents mètodes de cribratge en la
detecció de les anomalies prenatales.

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta,
període 1999-2009

PROGRAMA DE DOCTORAT EN
CIÈNCIES EXPERIMENTALS I SOSTENIBILITAT
Facultat de Ciències
Universitat de Girona

Directores de la tesi:

Dra. Anna Soler Casas (UB) i
Dra. Rosa Núria Aleixandre Cerarols (UdG)

Tutor de la tesi:

Dr. Rafael De Llorens Duran (UdG)

Memòria presentada per optar al títol de doctora
per la Universitat de Girona

Girona, abril del 2012



Universitat de Girona

Anna Soler Casas, doctora en biologia i facultativa consultora del Centre de Diagnòstic Biomèdic de l'Hospital Clínic de Barcelona, i Rosa Núria Aleixandre Cerarols, doctora en bioquímica i biologia molecular i directora clínica del Laboratori Clínic ICS Girona,

CERTIFIQUEN:

Que aquest treball, titulat “**Estudi de les anomalies cromosòmiques detectades prenatalment i postnatalment per mètodes citogenètics i anàlisi de la contribució dels diferents mètodes de cribratge en la detecció de les anomalies prenatales. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, període 1999-2009**”, que presenta Mercè Alsius Suñer per a l'obtenció del títol de doctora per la Universitat de Girona, ha estat realitzat sota la nostra direcció.

Signatures:

Dra. Anna Soler Casas

Dra. Rosa Núria Aleixandre Cerarols

Girona, 12 d'abril del 2012

Als meus pares,
Pere i M. Marta,
que m'ho han donat tot i més.

“Je cherche à comprendre”
Jacques Monod

ÍNDEX

AGRAÏMENTS.....	8
ABREVIACIONS.....	11
RESUM	15
I. INTRODUCCIÓ	19
1. EL MATERIAL GENÈTIC, ELS GENS I ELS CROMOSOMES.....	19
2. ELS DEFECTES CONGÈNITS.....	20
3. EL DIAGNÒSTIC PRENATAL DE LES CROMOSOMOPATIES	21
4. RELLEVÀNCIA DE LES CROMOSOMOPATIES POSTNATALS.....	23
5. EL CARIOTIP HUMÀ I LA IDENTIFICACIÓ DELS CROMOSOMES.....	24
6. ANOMALIES CROMOSÒMIQUES: TIPUS I REPERCUSSIONS CLÍNiques	25
7. INDICACIONS PER A L'ESTUDI DEL CARIOTIP	32
8. PATOGÈNESI I CONSEQÜÈNCIES DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES	36
9. PREVALENCIA DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES	38
II. OBJECTIUS	40
III. MATERIAL I MÈTODES	41
1. MATERIAL	42
2. MÈTODES	56
IV. RESULTATS.....	64
1. ANÀLISI DELS INDICADORS DE L'ÚS DEL DIAGNÒSTIC CITOGENÈTIC A L'ÀREA GEOGRÀFICA I EN EL PERÍODE ESTUDIATS.....	65
2. ANÀLISI DE DIVERSOS INDICADORS DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DETECTADES.....	75
3. VALORACIÓ QUALITATIVA I QUANTITATIVA DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES.....	92
4. ANÀLISI QUANTITATIVA DE LES DADES ECOGRÀFIQUES DE LES ANEUPLOÏDIES AUTOSÒMIQUES PRENATALS I GRAU DE CORRELACIÓ ENTRE LES DADES ECOGRÀFIQUES I ANATOMOPATOLÒGIQUES EN LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES PRENATALS.....	116

5. ANÀLISI DEL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES DEL 1r I 2n TRIMESTRE DE GESTACIÓ.....	125
6. ESTUDIS DE COMPARACIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS.....	134
V. DISCUSSIÓ	150
1. ANÀLISI DELS INDICADORS DE L'ÚS DEL DIAGNÒSTIC CITOGÈNÈTIC A L'ÀREA GEOGRÀFICA I EN EL PERÍODE ESTUDIATS	150
2. INDICADORS DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DETECTADES.....	152
3. VALORACIÓ QUALITATIVA I QUANTITATIVA DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES...	155
4. ANÀLISI ECOGRÀFICA DE LES ANEUPLOÏDIES PRENATALS I GRAU DE CORRELACIÓ ENTRE LES DADES ECOGRÀFIQUES I ANATOMOPATOLÒGIQUES EN LES ANOMALIES CROMO-SÒMIQUES PRENATALS	160
5. ANÀLISI DEL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES.....	166
VI. CONCLUSIONS.....	169
VII. BIBLIOGRAFIA	171
ANNEXOS.....	186

AGRAÏMENTS

Dono un *gràcies* tendre i somrient a totes les persones que han fet possible l'elaboració d'aquesta tesi:

A la Dra. Anna Soler Casas, per haver-me acollit al Servei de Genètica de l'Hospital Clínic una llarga temporada per formar-me i entrenar-me en citogenètica, i així poder implantar l'Àrea de Genètica al Laboratori Clínic ICS Girona. La seva docència càlida i sempre discreta m'ha donat tant bones lliçons com crítiques i consells.

A la Dra. Rosa Núria Aleixandre Cerarols, per ensenyar-me la metodologia rigorosa d'elaboració del treball científic, des de la direcció del treball experimental del programa de doctorat fins a la direcció d'aquesta tesi. I per haver confiat en mi de manera incondicional des del primer dia que em vaig presentar a l'hospital amb el desig de començar a fer algunes guàrdies, passant per l'enriquidora estada al laboratori clínic de l'Hospital de Campdevàrol i l'oferta de posar en marxa la citogenètica a l'Hospital Dr. Josep Trueta.

Al Dr. Rafael De Llorens Duran per la tutoria d'aquesta tesi, i per l'actitud de simplificar i facilitar-me tot allò referent a la gestió de tràmits de la tesi que per a mi era desconegut.

Als companys que han estat els meus assessors i consultors de forma estreta i continuada en les diferents especialitats del diagnòstic prenatal o en l'elaboració del treball:

- El Dr. Marc Saez Zafra, estadístic del grup GRECS de la UdG, per l'ajuda llarga i contínua en l'elaboració de la base de dades i per la realització de l'anàlisi estadística. Per la seva amabilitat, i per animar-me i fer-me costat amb la tesi.
- La Sra. Concepció Bach Vallmajor, obstetra responsable de la secció de prenatal de l'Hospital Dr. Josep Trueta fins al 2004 i des del 2005 membre de Sabrià-Bach Ginecòlegs, per la formació i assessorament continuus en cribratge bioquímic prenatal i en ecografia obstètrica durant l'elaboració d'aquest treball, per la revisió dels capítols corresponents de resultats, i per la generositat en la cessió de dades.
- La Sra. M. Dolores Cabrero Olivan, facultativa adjunta de l'Hospital Dr. Josep Trueta, pel mestratge en cribratge bioquímic prenatal en la pràctica assistencial del laboratori, i per la generositat també en la cessió de dades.
- La Sra. Anna Borrell Molins, facultativa adjunta de l'Hospital Dr. Josep Trueta, per l'ajuda prestada en ecografia obstètrica; i perquè és una gran companya.
- El Sr. Miquel Casas Tarrús i el Sr. Ferran Perez Bueno, facultatius adjunts de l'Hospital Dr. Josep Trueta, per l'ajuda desinteressada en la interpretació de les dades anatomopatològiques i per la cessió de les dades corresponents.
- La Sra. Anna Puigdevall Aguilera, filòloga catalana, per la correcció lingüística d'aquest treball; i per haver-se adaptat durant un bon temps a la meva situació actual de mare amb un bebè.

Als companys que m'han cedit dades dels seus laboratoris, consultes mèdiques i serveis clínics:

Sra. M. Elena Alvarez Castaño, Sra. Montserrat Badia Mallorquí, Sr. Ramon Brichs Pastor, Dra. Elena Casals Font, Sra. Montserrat Colomer Palau, Sr. Jordi De Batlle Surroca, Sr. Manuel De Peray Baiges, Sr. Josep Fulquet Munné, Sra. Isabel Galí Verdaguer, Sr. Abdul Karim Al-Rahmoun, Sr. José Manuel Marqueta Sanchez, Dra. M. Luisa Martinez-Frías, Dra. Rosa Martorell Riera, Sr. Fernando Montero Muñoz, Sra. Carme Mora Maruny, Sra. María Obon Ferrer, Sra. Gloria Padura Esnarriaga, Sr. Josep M. Prat Cufi, Sr. Xavier Queralt Moles, Sr. Josep Manel Ramirez Malagon, Dr. Josep M. Ramos Maeso, Sr. Salvador Rodriguez Santana, Sra. Marta Roqueta Sureda, Dr. Josep Sabrià Rius, Sr. Ferran Soldevila Fàbrega, Sra. Marisa Urcola Piñol, Sra. Eva Tarrés Brugué, Sra. Fina Vidal Xifra, Sr. Francesc Xavier Ymbert Rosa.

Al Dr. Carles Pascual Mostaza, un dels meus primers mestres en laboratori clínic, pel suport que em va donar des de la meva residència a l'Hospital de la Vall d'Hebron i fins a l'aval per fer-me conèixer al laboratori clínic de l'Hospital Dr. Josep Trueta; també per les reflexions crítiques i la visió de futur en el camp del laboratori clínic.

A l'Esther Sarrià Vega del Servei de Biblioteca de l'Hospital Dr. Josep Trueta, per haver rebut sempre un somriure a més dels articles cada vegada que he fet una petició bibliogràfica.

A en Carles Massallé Cruañas, del Servei d'Informàtica de l'Hospital Dr. Josep Trueta, per les ajudes puntuals i sempre afables en el maneig del Word.

A en Xavier Queralt Moles, company del Laboratori Clínic ICS Girona, pel cop de mà en les gestions informàtiques. Gràcies Xavier!

Als companys del Servei d'Arxius i del Servei d'Admissions de l'Hospital Dr. Josep Trueta, per la paciència i la bona disposició en tot moment en el subministrament d'històries clíniques i dades demogràfiques.

Als amics Tavi Nonó i Núria Villena, pel disseny dolç i acurat de la portada d'aquest treball i per la traducció a l'anglès, respectivament.

Als companys del Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Dr. Josep Trueta, pel bon treball en equip que ha estat l'assistència a tantes gestants durant aquests darrers 9-10 anys de caminar junts. Ha estat un plaer.

A les companyes de l'Àrea de Genètica del Laboratori Clínic ICS Girona, i molt especialment a les tècniques de laboratori Carme Torrent Roca i Nuria Cortés Martínez, pel compromís i fidelitat cap a una feina tan delicada com és la citogenètica i cap a la meva persona.

Als companys del Laboratori Clínic ICS Girona i de l'Hospital Dr. Josep Trueta, alguns dels quals han estat companys i amics en els moments bons i en els dolents. Ells han estat sovint la força per tirar endavant. Un record especial per a la Montse Badia Mallorquí, a la Rosa M. Montes Testart i a la Montse Vendrell Relat, per la seva escolta i companyia.

Als meus amics, pel munt de vegades que m'han preguntat com m'anava la tesi. Per l'estimació incondicional encara que estiguem temporades sense veure'ns. Per la sensació que cada vegada que ens trobem sembla que ens hem acomiadat fa només un moment. I per molt més.

A la Carla Bos i Torrà per tenir cura de la meva filla bebè tal com si fos la seva, això em va donar el temps i la tranquil·litat per escriure aquest treball.

A la meva família, que sempre m'ha recolzat acadèmicament i professionalment. A la meva mare, perquè sempre ha estat darrere meu per si calia. I al meu pare, que se'n va anar fa un any esperant amb il·lusió la presentació d'aquest treball i el naixement de l'Eulàlia; voldria pensar que, d'alguna manera o altra, veurà la tesi acabada i la petita tan entranyable. A la meva filla Eulàlia, per tot el que m'ensenyarà. Als meus germans Rosa, Josep i Esteve, perquè els estimo i m'estimen. I als meus cunyats Daniel i Clara, als meus nebots Marta, Maria, Helena, Andreu i Clara, i als meus oncles i cosins, una abraçada ben forta!

ABREVIACIONS

Abreviació	Significat
Abs/Hipo os nasal	Absència o hipoplàsia de l'os nasal
Abd	Anomalies de l'abdomen
Abs trob eco	Absència de troballes ecogràfiques
ACC	Association for Clinical Cytogenetics
ADN	Àcid desoxiribonucleic
AED	Anomalia estructural desequilibrada
AEE	Anomalia estructural equilibrada
AFP	α -fetoproteïna
Ag cos callós	Agenèsia de cos callós
Alt Emp	Alt Empordà
Alt feno/cond	Alteració fenotípica i/o conductual
Altr tris aut	Altres trisomies autosòmiques
Amen	Amenorrea
An abd	Anomalies abdominals
Aneu aut mos	Aneuploïdia autosòmica en mosaic
Aneu aut	Aneuploïdia autosòmica completa
Aneu aut gon	Aneuploïdia autosòmica i gonosòmica
Aneu aut rob	Aneuploïdia autosòmica amb translocació robertsoniana
An card	Anomalies cardíaques
An crom	Anomalies cromosòmiques
An cond venós	Anomalies del conducte venós
An eco	Anomalies ecogràfiques presents
An estr	Anomalia estructural
An extr-esq	Anomalies de les extremitats i l'esquelet
An facials	Anomalies facials
An genitour	Anomalies de l'aparell genitourinari
Aneu gon mos	Aneuploïdia gonosòmica en mosaic
Aneu gon	Aneuploïdia gonosòmica completa
An prèv	Anomalies prèvies
An SNC	Anomalies del sistema nerviós central
Aneu	Aneuploïdies
Ang par	Angoixa parental
Ant fam	Antecedents familiars
AP	Anatomia patològica
ARN	Àcid ribonucleic
Aut	Autosòmica
Av esp	Avortament espontani
AUU	Artèria umbilical única
Baix Emp	Baix Empordà
Barcel	Barcelonès
BC	Biòpsia corial
BL	Balaguer Center
β HCG	Subunitat β de la gonadotrofina coriònica humana
C Bofill	Clínica Bofill
C Girona	Clínica Girona
CAP	Centre d'atenció primària
Cauc	Caucàsica
CEIC	Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
CER	CERBA, SA
CDB	Secció de Citogenètica i Genètica Clínica. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic de Barcelona
CGG	Centre de Genètica de Girona

CGH	Hibridació genòmica comparada
CIA OS	Comunicació interauricular òstium secundum
CIAC	Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas
CIC	Centre Immunològic de Catalunya
CIP	Codi d'identificació personal
CIV	Comunicació interventricular
Com	Comarca
Conf pren	Confirmació d'un diagnòstic citogenètic prenatal
Cons Priv	Consulta privada
CPC	Centro de Patología Celular
Crib	Cribratge prenatal d'aneuploïdies
Crib1T	Cribratge del 1r trimestre
Crib2T	Cribratge del 2n trimestre
DEB	Diepoxibutà
Deg molar	Degeneració molar
der	Cromosoma derivatiu
Desequil	Desequilibrada
DGP	Diagnòstic genètic preimplantacional
Dism	Dismòrfia
dn	<i>De novo</i>
Dobl aneu	Doble aneuploïdia
DP	Diagnòstic prenatal
DPR	Dilatació de les pelvis renals
DS	Desviació estàndard
DTN	Defecte del tub neural
DUR	Data de l'última regla
DUR ECO	Data de l'última regla corregida per ecografia
ECA	European Cytogenetics Association
Eco	Ecografia
ECEMC	Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas
EM	Edat materna
EMA	Edat materna avançada
EPA	Edat paterna avançada
Esp	Espanya
Estr	Anomalia estructural
Estr equil	Anomalies estructurals equilibrades
Estr disequil	Anomalies estructurals desequilibrades
Fam an cr	Familiar afecte d'anomalia cromosòmica
fβHCG	Fracció lliure de la subunitat β de la gonadotrofina coriònica humana
Fem	Femení
Fen sug	Fenotip suggestiu
Fet an crom	Fetus afecte d'anomalia cromosòmica
FISH	Hibridació <i>in situ</i> fluorescent
FIV	Fecundació <i>in vitro</i>
FMF	Fetal Medicine Foundation
FN	Fals negatiu
FO	Fórmula obstètrica
FP	Fals positiu
Focus hiper cardíac	Focus hiperecogènic cardíac
Garrot	Garrotxa
Gest no evol	Gestació no evolutiva
GH	Hormona del creixement (Growth Hormone)
GIROFIV	Unitat de Reproducció Humana i Diagnòstic Genètic Clínica Girona
GL	General Lab
Gon	Gonosòmica
H Camp	Hospital de Campdevàrol
H Figueres	Hospital de Figueres
H Palamós	Hospital de Palamós
H Olot	Hospital d'Olot
H Sta Cat	Hospital de Santa Caterina

H Trueta	Hospital Universitari Dr. Josep Trueta
HC	Hospital Clínic de Barcelona
Hidrop	Hidropesia fetal
Higr quístic	Higroma quístic
Hiper budell	Hiperrefringència del budell
Holopr	Holoprosencefàlia
ICF	Síndrome d'immunodeficiència, inestabilitat centromèrica i anomalies facials
ICS	Institut Català de la Salut
IDESCAT	Institut d'Estadística de Catalunya
ILE	Interrupció legal de l'embaràs
Ind	Indicació
Indic	Indicador
ISCN	International Standard Cytogenetic Nomenclature
kb	Kilobases de ADN
LA	Líquid amniòtic
LCC	Longitud cefalocaudal
LCR	<i>Low copy repeats</i>
LE	Laboratoris Echevarne
Marc	Cromosoma marcador
Marc eco	Marcadors ecogràfics presents
Mares	Maresme
Masc	Masculí
Mat	Materna
MCP	Mosaic confinat a placenta
ml	militres
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
Mola	Mola hidatiforme
MoMs	Múltiples de la mediana
Mos aut	Mosaic autosòmic
Mos gon	Mosaic gonosòmic
Mos 45,X	Mosaic de monosomia X
Naix afec feno	Naixement amb afectació fenotípica
Naix no afec feno	Naixement sense afectació fenotípica
N	Nombre
NM	No mostra
No malf ext/int	No hi ha malformacions externes ni internes
NOR	<i>Nucleolar organizing regions</i>
Num	Anomalies numèriques
OMS	Organització Mundial de la Salut
PASSIR	Programa d'atenció a la salut sexual i reproductiva
Pat	Paterna
PE	Procediment específic
Pla Est	Pla de l'Estany
Plec nucal augm	Plec nucal augmentat
Polimalf	Polimalformació
Post	Postnatal
Pre	Prenatal
Premat	Prematuritat
Proc	Procedència
Prov Gir	Província de Girona
QPC	Quists de plexes coroides
Raó M/F	Raó mascle/femella
RCIU	Retard del creixement intrauterí
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
REDCB	Registre de Defectes Congènits de Barcelona
REF	Reference Laboratory
Ret psic	Retard psicomotriu
Ripoll	Ripollès
Risc BQ 1T	Risc bioquímic-ecogràfic prenatal del 1r trimestre de gestació

Risc BQ 2T	Risc bioquímic prenatal del 2n trimestre de gestació
Rob	Robertsoniana
SC	Sang de cordó
SCS	Servei Català de la Salut
Selva	Selva
sg	Setmanes de gestació
Sg diagn	Setmanes de gestació en el moment del diagnòstic
SNC	Sistema nerviós central
SP	Sang perifèrica
Subf	Subfèrtilitat
Taxa an crom	Taxa d'anomalies cromosòmiques
TCP	Taxa de cribratges positius
TD	Taxa de detecció
TFP	Taxa de falsos positius
T13	Trisomia 13 o síndrome de Patau
T18	Trisomia 18 o síndrome d'Edwards
T21	Trisomia 21 o síndrome de Down
TF	Teixit fetal
TN	Translucidesa nucal
TN augm	Translucidesa nucal augmentada
Tr creix	Trastorn del creixement
Tra rec	Translocació recíproca
Tripl	Triploïdia
Tris	Trisomia
Trob eco	Troballes ecogràfiques (anomalies o marcadors)
UVI	Unitat de vigilància intensiva
µl	Microlitres
UE ₃	Estriol conjugat
VC	Velositat corial
vs.	<i>Versus</i>
X fràgil	Síndrome del cromosoma X fràgil
XHUP	Xarxa hospitalària d'utilització pública
1T	1r trimestre
2T	2n trimestre
45,X	Monosomia X o síndrome de Turner
47,XXX	Síndrome de la triple X
47,XXY	Síndrome de Klinefelter
47,XYY	Síndrome de la doble Y

RESUM

EN CATALÀ

Les anomalies cromosòmiques són una de les causes més importants dels defectes congènits, amb un ampli ventall d'efectes patogènics que poden ser lleus o sovint greus, depenent del grau de desequilibri en el guany i/o pèrdua del material genètic cel·lular.

Les anomalies cromosòmiques postnatsals tenen un alt impacte en la salut pública en diferents vessants; poden ser causants de subfertilitat en la parella, de disfuncions en la diferenciació i caràcters sexuals, de retard mental i de dismòrfia, de retard psicomotriu i de mortalitat infantil. Hook va establir el 1992 que aproximadament 1 de cada 120 nounats (0,83%) vius té una anomalia cromosòmica, i prop de la meitat d'ells són fenotípicament anòmals a causa d'aquesta anomalia (Gardner *et al.*, 2004).

Les anomalies cromosòmiques prenatsals comporten gairebé sempre malformacions i retard mental en més o menys grau i, per tant, la seva presència en el fetus és un dels motius perquè es pugui optar per una interrupció voluntària de l'embaràs segons la normativa vigent. L'anomalia més freqüent que preocupa qualsevol parella amb edat parental avançada o amb risc augmentat de cromosomopatia en el cribratge prenatal d'aneuploïdies és la trisomia 21. Però d'altres anomalies cromosòmiques no esperades i que es poden detectar són diferents a la del cromosoma 21, una aneuploïdia dels cromosomes sexuals, una reorganització estructural, un cromosoma marcador extra, una poliploïdia i, finalment, una forma en mosaic de qualsevol de les anomalies descrites. El 1992, Hook ja suposava que aproximadament el 50% d'avortaments ocults es devia a una causa cromosòmica. I probablement també es devia a aquesta causa un 30% d'avortaments espontanis reconeguts (Gardner *et al.*, 2004).

L'objectiu bàsic d'aquest treball és donar una visió global de l'ús i l'evolució del diagnòstic citogenètic prenatal i postnatal a les comarques de Girona en el període 1999-2009 i relacionar el diagnòstic citogenètic prenatal amb els diferents mètodes de cribratge, com l'ecografia obstètrica i el cribratge prenatal d'aneuploïdies.

El material recollit i els mètodes emprats en aquest treball són fruit d'un extens treball de camp que va incloure: d'una banda, el resultat de la feina realitzada en la implantació i la rutina diària de la citogenètica al Laboratori Clínic ICS Girona ubicat a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta; d'altra banda, la recollida de dades de l'activitat citogenètica dels diferents centres hospitalaris, i dades demogràfiques, de tipus de mostra i de resultats dels cariotips dels pacients amb cromosomopatia detectats en l'assistència mèdica a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Per als casos prenatsals es van recollir a més les dades de l'ecografia obstètrica i del resultat del cribratge prenatal d'aneuploïdies. A partir d'aquestes dades es van treure diversos indicadors presentats bàsicament en forma de gràfics i taules descriptives.

Les conclusions principals d'aquest treball són les següents:

- Es constata un augment de l'ús del diagnòstic citogenètic a la província de Girona en el període 1999-2009, com a resultat d'una tendència creixent en medicina preventiva en àrees assistencials com la salut reproductiva i el diagnòstic de defectes congènits.
- La casuística d'anomalies cromosòmiques coincideix amb la bibliografia consultada quan la població d'estudi és semblant, atenent a la política sanitària del país.
- La sensibilitat global de l'ecografia obstètrica va ser del 59,1%, i és un resultat concordant i en molts casos millor en comparació amb la literatura consultada.
- En la nostra àrea geogràfica la substitució del cribratge del segon trimestre pel cribratge del primer trimestre ha suposat un increment important en la detecció d'aneuploïdies.
- El diagnòstic citogenètic prenatal es mostra com a una àrea interdisciplinària en què el grau de contribució de les proves de cribratge prenatal com l'ecografia obstètrica i el cribratge prenatal d'aneuploïdies són importants.

EN CASTELLÀ

Las anomalías cromosómicas son una de las causas más importantes de los defectos congénitos, con una gran variedad de efectos patogénicos que pueden ser leves o a menudo graves, dependiendo del grado de desequilibrio en la ganancia y/o pérdida de material genético celular.

Las anomalías cromosómicas postnatales tienen un gran impacto en la salud pública en diferentes aspectos; pueden causar subfertilidad en la pareja, disfunciones en la diferenciación y los caracteres sexuales, retraso mental y dismorfia, retraso psicomotriz y mortalidad infantil. Hook estableció en 1992 que aproximadamente 1 de cada 120 recién nacidos (0,83%) vivos está afecto de una anomalía cromosómica, y alrededor de la mitad de ellos son fenotípicamente anómalos debido a la misma anomalía (Gardner *et al.*, 2004).

Las anomalías cromosómicas prenatales conllevan prácticamente siempre malformaciones y retraso mental en mayor o menor grado y, por lo tanto, la presencia de las mismas en el feto es uno de los motivos para elegir una interrupción voluntaria del embarazo según la normativa vigente. La anomalía más frecuente que preocupa a cualquier pareja con edad parental avanzada o con riesgo aumentado de cromosomopatía en el cribado prenatal de aneuploidías es la trisomía 21. Pero otras anomalías cromosómicas no esperadas y que son también detectables son diferentes a la del cromosoma 21, una aneuploidía de los cromosomas sexuales, una reorganización estructural, un cromosoma marcador extra, una poliploidía y, finalmente, una forma en mosaico de cualquiera de las anomalías descritas. En 1992, Hook ya suponía que aproximadamente el 50% de abortos ocultos se debía a una causa cromosómica. Y probablemente también se debía a esta causa un 30% de los abortos espontáneos reconocidos (Gardner *et al.*, 2004).

El objetivo básico de este trabajo es dar una visión global del uso y de la evolución del diagnòstic citogenètic prenatal y postnatal en las comarcas de Girona en el período 1999-2009 y relacionar el diagnòstic citogenètic prenatal con los diferentes métodos de cribado, como la ecografía obstétrica y el cribado prenatal de aneuploidías.

El material recogido y los métodos usados en este trabajo son fruto de un extenso trabajo de campo que incluyó: por un lado, el resultado de la tarea realizada en la implantación y la rutina diaria de la citogenética en el Laboratori Clínic ICS Girona ubicado en el Hospital Universitari Dr. Josep Trueta; por otro lado, la recogida de datos de la actividad citogenética de los diferentes centros hospitalarios, y datos demográficos, de tipo de muestra y de resultados de los cariotipos de los pacientes con cromosomopatía detectados en la asistencia médica en el Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Para los casos prenatales se recogieron además los datos de la ecografía obstétrica y el resultado del cribado prenatal de aneuploidías. A partir de estos datos se obtuvieron diversos indicadores presentados básicamente en forma de gráficos y tablas descriptivas.

Las conclusiones principales de este trabajo son las siguientes:

- Se constata un aumento del uso del diagnóstico citogenético en la provincia de Girona en el período 1999-2009, como resultado de una tendencia creciente en medicina preventiva en áreas asistenciales como la salud reproductiva y el diagnóstico de defectos congénitos.
- La casuística de anomalías cromosómicas coincide con la bibliografía consultada cuando la población de estudio es parecida, teniendo en cuenta la política sanitaria del país.
- La sensibilidad global de la ecografía obstétrica fue del 59,1%, siendo un resultado acorde y en muchos casos mejor en comparación con la literatura consultada.
- En nuestra área geográfica la sustitución del cribado prenatal de aneuploidías del segundo trimestre por el del primer trimestre ha supuesto un incremento importante en la detección de las mismas.
- El diagnóstico citogenético prenatal es un área interdisciplinaria en que el grado de contribución de las pruebas de cribado prenatal como la ecografía obstétrica y el cribado prenatal de aneuploidías son importantes.

EN ANGLÈS

Chromosome abnormalities are one of the most important causes of congenital disorders. These abnormalities bring about a wide range of pathogenic effects that can be mild or often serious, depending on the imbalance in the resulting gain and/or loss of genetic cellular material.

Postnatal chromosome abnormalities have a high impact on public health in different aspects; they can cause couple subfertility, dysfunctions in sex characteristics and sex differentiation, mental delay and dysmorphia, psychomotor delay and child mortality. In 1992 Hook determined that approximately 1 out of 120 live newborns (0.83%) had a chromosome abnormality, and about half of them were phenotypically abnormal due to this condition (Gardner *et al.*, 2004).

Prenatal chromosome abnormalities imply, as a general rule, malformation and mental delay to various degrees. This is the reason why these abnormalities in the foetus are one of the circumstances for obtaining an abortion under the present national laws. Trisomy 21 is the most frequent abnormality which concerns any couple of advanced parental age or at increased risk of chromosomopathies in the aneuploidy prenatal screening. However, other

unexpected chromosome abnormalities other than chromosome 21 can be identified: a sex chromosome aneuploidy, a structural reorganization, an extra marker chromosome, a polyploidy and a mosaic pattern of any of the mentioned abnormalities. In 1992, Hook estimated that approximately 50% of unrecognized spontaneous abortions were caused by a chromosomal condition, whereas 30% of recognized spontaneous abortions were also likely to be caused by this (Gardner *et al.*, 2004).

The main goal of this research is to give a broad view of the use and evolution of prenatal and postnatal cytogenetic diagnosis in Girona province between 1999 and 2009. It also aims at linking prenatal cytogenetic diagnosis with the existing screening methods, like obstetric ultrasound scan and aneuploidy prenatal screening.

The material collected and the methods used are the result of extensive fieldwork which included: on one hand, the implementation and everyday routine of cytogenetics in *ICS Girona* clinical laboratory located in Dr. Josep Trueta university hospital; on the other hand, the data collected from cytogenetics activity developed in several hospital centres as well as demographic, specimen and karyotyping data of patients with chromosomopathy detected in Dr. Josep Trueta university hospital health services. Furthermore, data from obstetric ultrasound scans and aneuploidy prenatal screenings were gathered for prenatal cases. This information allowed to extract several indicators primarily presented as descriptive tables and charts.

The main conclusions of this work are the following:

- A rise in the use of cytogenetic diagnosis has been detected in Girona province between 1999 and 2009. This has been caused by a growing preventive medicine trend in healthcare services such as reproductive health and diagnosis of congenital disorders.
- Case studies of chromosome abnormalities match the literature consulted when the study population is similar in accordance with national health policies.
- The overall sensitivity of obstetric ultrasound scan was 59,1%, and this result matches, and in many cases exceeds, those found in the literature consulted.
- In our geographical area, moving from second-trimester to first-trimester aneuploidy prenatal screening has meant a significant increase in aneuploidy detections.
- Prenatal cytogenetic diagnosis appears as an interdisciplinary field in which the extent of prenatal screening tests, like obstetric ultrasound scans and aneuploidy prenatal screening, is crucial.

I. INTRODUCCIÓ

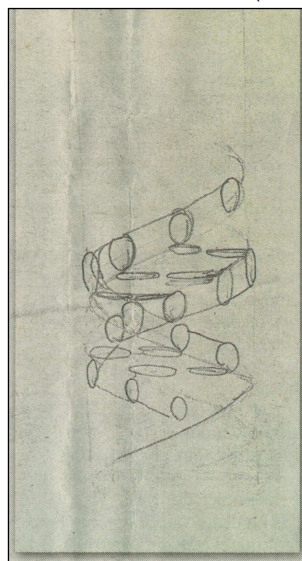
1. EL MATERIAL GENÈTIC, ELS GENS I ELS CROMOSOMES

La molècula d'àcid desoxiribonucleic (ADN) és la matèria primera de l'herència que determina tots els aspectes estructurals i funcionals del cos humà. Les molècules d'ADN associades a proteïnes constitueixen la cromatina (figura 1.1), la condensació de la qual forma uns paquets anomenats cromosomes. Els cromosomes es troben en els nuclis de totes les cèl·lules humanes (a excepció dels eritròcits madurs) i cada cèl·lula humana somàtica conté 23 parells diferents de cromosomes. Així doncs, el nombre normal de cromosomes de l'espècie humana és de 46 (Gersen *et al.*, 2005).

Els gens són unitats funcionals d'informació genètica que es localitzen i reparteixen entre els 23 parells de cromosomes. Aquestes unitats són seqüències lineals de bases nitrogenades que codifiquen per a proteïnes necessàries per al bon funcionament del cos (Gersen *et al.*, 2005).

De cada parell de cromosomes, l'un és d'origen patern i l'altre, d'origen matern. Dels 23 parells, 22 parells corresponen als autosomes o cromosomes no sexuals i un parell als cromosomes sexuals. Els autosomes són els parells de l'1 al 22. El número de cada parell és assignat en ordre descendent de mida i posició del centròmer. La variabilitat en la posició del centròmer permet també classificar els cromosomes en metacèntrics (el centròmer és al mig), submetacèntrics (el centròmer és proper a un dels extrems del cromosoma) i acrocèntrics (el centròmer és quasi a un dels extrems). Els cromosomes sexuals contenen bàsicament la informació genètica per als caràcters sexuals i la fertilitat. En la dona els cromosomes sexuals són 2 cromosomes X i en l'home són 1 cromosoma X i 1 cromosoma Y.

Figura 1.1: Doble hèlix de Watson (Yanes, 2007).



2. ELS DEFECTES CONGÈNITS

Les malalties amb un component genètic suposen actualment una quarta part de les morts perinatals i moltes d'elles estan associades a un retard mental i/o físic. Així, l'estudi dels defectes congènits ha esdevingut una part important de la salut pública.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) va definir defecte congènit l'any 1982 com a "tota anomalia del desenvolupament morfològic, estructural, funcional o molecular, present en el moment de néixer (malgrat que pugui manifestar-se més endavant), externa o interna, familiar o esporàdica, hereditària o no, única o múltiple" (Organización Mundial de la Salud, 2010).

Els defectes congènits poden ser causats per una anomalia cromosòmica (com per exemple la síndrome de Down, d'Edwards o altres) o per una anomalia monogènica (com per exemple els errors congènits del metabolisme). Hi ha un petit grup de defectes congènits causats per factors ambientals, és a dir, no genètiques, com poden ser les infeccions fetals o la síndrome alcohòlica fetal. Finalment, la majoria de malformacions físiques són d'origen multifactorial, és a dir, hi intervenen factors ambientals i genètics (Servei Català de la Salut, 2008).

A Catalunya la taxa de prevalença d'anomalies congènites es va situar aproximadament en el 3,6% l'any 2005. Això significa que a Catalunya, amb les dades actuals de natalitat, neixen cada any uns 3.000 nadons amb defectes congènits. Entre els defectes congènits destaca la síndrome de Down o trisomia 21 (T21), ja que és la causa més freqüent de retard mental i a més és una síndrome perfectament identificable per persones no expertes. La taxa de prevalença ha anat augmentant en els darrers anys, entre altres factors, a causa de l'augment de l'edat materna. En efecte, si l'any 1993, el 12,1% dels naixements es donaven en mares més grans de 34 anys, l'any 2005 el nombre de parts en mares d'aquesta edat s'ha doblat pràcticament i assoleix el 23,2%. A Catalunya, entre el 1993 i el 2005, aquesta taxa de la T21 ha passat del 0,9 per mil a l'1,9 per mil gestacions (Servei Català de la Salut, 2008).

Figura 1.2: *El patizambo* (Francisco de Ribera, 1642).



3. EL DIAGNÒSTIC PRENATAL DE LES CROMOSOMOPATIES

D'acord amb l'OMS el diagnòstic prenatal es defineix com a "totes aquelles accions prenatales que tinguin per objecte la detecció i/o el diagnòstic d'un defecte congènit" (Servei Català de la Salut, 2008).

El diagnòstic prenatal agrupa totes aquelles accions de diagnosi l'objectiu de les quals és detectar, durant l'embaràs, un defecte congènit. Actualment inclou el cribratge prenatal d'aneuploïdies, el diagnòstic citogenètic, l'ecogràfic, el bioquímic i el molecular.

3.1 EL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES I DE DEFECTES DEL TUB NEURAL

Els mètodes de cribratge permeten posar de manifest aquells individus que presenten una major probabilitat de ser portadors d'una patologia entre tots els individus susceptibles de patir-la. Són mètodes alternatius, doncs, quan per a la detecció d'una patologia (com les anomalies cromosòmiques prenatales) no hi ha un mètode de diagnòstic senzill, econòmic i exempt de riscos (Sabrià *et al.*, 2004).

Els mètodes de cribratge bioquímic prenatal són de naturalesa probabilística i epidemiològica, i es basen a posar de manifest en la població estudiada la presència o absència de determinats "marcadors". Els "marcadors" són característiques biològiques (edat, magnituds bioquímiques), morfològiques (ecografia), funcionals, etc., que, tot i que poden ser presents tant en individus afectes de cromosomopatia o de defecte del tub neural (DTN) com en individus sans, són més freqüents en individus afectes. De la magnitud i/o presència d'aquests marcadors se n'extreu un risc o probabilitat que la gestant sigui portadora d'un fetus afecte d'aneuploïdia en un moment determinat (Sabrià *et al.*, 2004).

El diagnòstic prenatal a Catalunya es va normalitzar l'any 1998 amb la Instrucció 01/98 del Servei Català de la Salut (SCS) "Implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya", que s'aplicava a totes les dones gestants residents a Catalunya que decidissin accedir-hi (Servei Català de la Salut, 1998).

El programa establia fer:

- El cribratge bioquímic del segon trimestre de gestació a dones gestants menors de 38 anys sense factor de risc de cromosomopatia, calculant el risc de T21 i de DTN a partir de la determinació dels nivells de l'alfafetoproteïna (AFP) i de la gonadotropina coriònica humana (HCG) en sang materna. En el cas que el nivell de risc de T21 fos igual o superior a un nivell de tall d'1/270 s'oferia a la parella la possibilitat de fer la determinació del cariotip fetal. A més, si el risc de DTN per nivells sèrics elevats d'AFP era alt calia fer un estudi ecogràfic exhaustiu per detectar possibles alteracions morfològiques del tub neural.
- El cariotip fetal opcional a dones gestants de 38 anys o més.

Aquest programa de cribratge en segon trimestre assegurava una taxa de detecció del 61-63% dels casos amb un màxim de taxa de falsos positius (TFP) del 5% en una distribució habitual i actual d'edats maternes (Muller, 2002).

Segons Sabrià *et al.* (2002), l'experiència a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona amb el doble test (AFP i HCG) en segon trimestre, amb més de 10.000 casos tancats i el 13% de les pacients amb edat superior als 35 anys, es va obtenir una sensibilitat per a la T21 (28 fetus) del 65,5% per a una TFP del 5%, una sensibilitat per a la trisomia 18 (T18) (9 fetus) del 55,5% per a una TFP del 0,5% i una sensibilitat per a totes les aneuploïdies (50 fetus) del 46,2% per a una TFP del 5%.

Al llarg dels anys i davant els canvis en les estratègies de cribatge i de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals, l'any 2008 el CatSalut va establir la Instrucció 07/2008 "Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals a Catalunya" en la qual es va fer oficial a Catalunya el cribatge del primer trimestre a totes les dones gestants. Amb aquest nou programa es pretén fer un diagnòstic precoç de la T21 i la T18 que assegurí una taxa de detecció de, com a mínim, el 75% dels casos amb un màxim de TFP del 5% (Servei Català de la Salut, 2008). El programa estableix el cribatge combinat bioquímic i ecogràfic del primer trimestre, calculant el risc de T21 i de T18 a partir de la determinació dels següents marcadors:

- La proteïna plasmàtica associada a l'embaràs (PAPP-A) i la fracció β lliure de la gonadotropina coriònica humana ($f\beta$ -hCG) en les setmanes 8 a 13 de gestació.
- La mesura de la translucidesa nugal (TN) ecogràfica en les setmanes 11 a 13 de gestació, òptimament en la setmana 12. La TN és una àrea d'edema a la part posterior del coll fetal. És un fenomen transitori observat entre les setmanes 11 a 13 de gestació i està present en gestacions normals, però en gestacions de fetus amb T21 i d'altres anomalies cromosòmiques està significativament augmentada (Martin, 2007).

En cas que el nivell de risc calculat fos igual o superior a un nivell de tall d'1/250 s'ofereix a la parella la possibilitat de fer la determinació del cariotip fetal. Així mateix, amb posterioritat, també es farà el cribatge de DTN mitjançant l'ecografia de les 20 setmanes.

En cas que la primera consulta s'hagi realitzat després de la setmana 14, se seguirà el cribatge bioquímic del segon trimestre, que comprèn:

- La determinació de la fracció lliure de la gonadotropina coriònica humana ($f\beta$ -hCG), l'AFP, l'estriol conjugat (UE_3) i la inhibina, dins el període gestacional de les 14 a les 20 setmanes.
- El cribatge de DTN, que es farà tant per l'AFP sèrica com per l'ecografia de les 20 setmanes.

Segons Bach *et al.* (2004), l'experiència a la província de Girona en un estudi prospectiu realitzat amb 3.492 casos tancats de gestants a les quals es va determinar el cribatge del primer trimestre, va mostrar els següents indicadors: una sensibilitat per a la T21 del 83,3% per a una TFP del 5,3%; una sensibilitat per al conjunt de trisomies autosòmiques del 85,7% per a una TFP del 5,4%, i una sensibilitat per al conjunt de les aneuploïdies del 82,1% per a una TFP del 5,3%.

Per tant, actualment ja hi ha l'evidència que el cribatge del primer trimestre de gestació té avantatges clars respecte del cribatge del segon trimestre:

- Major grau d'especificitat, atesa la major taxa de detecció presentada per nombrosos estudis (Wapner *et al.*, 2003, Nicolaidis *et al.*, 2004a, Malone *et al.*, 2005, Avgidou *et al.*, 2005).
- La supressió de l'edat materna com a única indicació per a la determinació del cariotip fetal com s'havia fet fins aleshores amb les directrius de l'anterior Instrucció 01/98 del SCS, ja que queda plenament integrada en el càlcul de risc d'anomalies cromosòmiques (Servei Català de la Salut, 1998).

3.2 EL DIAGNÒSTIC CITOGENÈTIC PRENATAL

El diagnòstic citogenètic prenatal és una disciplina que inclou diverses àrees, com són les proves invasives prenatales i la determinació del cariotip fetal (Gardner *et al.*, 2004).

3.2.1 Les proves invasives prenatales

Les proves invasives prenatales per a l'obtenció de mostres per a l'estudi citogenètic són l'amniocentesi, la cordocentesi, la biòpsia corial i la recollida de teixit fetal.

Aquestes proves estan descrites a l'apartat de 2.1 "Mètodes emprats per a l'obtenció de mostres" del capítol "Material i Mètodes".

3.2.2 La determinació del cariotip fetal

La determinació del cariotip fetal en teixits fetals o extraembrionaris permet visualitzar la dotació cromosòmica fetal per descartar l'existència d'anomalies cromosòmiques. Aquest tipus d'anomalia comporta gairebé sempre malformacions i retard mental en més o menys grau i, per tant, la seva presència en el fetus és un dels motius perquè es pugui optar per una interrupció voluntària de l'embaràs (ILE) segons la normativa vigent (Ley Orgánica 10/1995).

L'anomalia cromosòmica fetal més freqüent que preocupa qualsevol parella amb edat parental avançada o amb risc augmentat de cromosomopatia en el cribratge bioquímic prenatal és la T21. Però d'altres anomalies cromosòmiques no esperades i que es poden detectar són d'altres trisomies diferents a la del cromosoma 21, una aneuploïdia dels cromosomes sexuals, una reorganització estructural, un cromosoma marcador extra, una poliploïdia i, finalment, una forma en mosaic de qualsevol de les anomalies descrites. Totes elles estan descrites en l'apartat 6 d'aquest capítol "Anomalies cromosòmiques: tipus i repercussions clíniques".

3.3 EL DIAGNÒSTIC ECOGRÀFIC PRENATAL

L'anàlisi ecogràfica de les malformacions fetals ha esdevingut cada vegada més important atès l'increment de les expectatives parentals i pel fet que l'actual legislació preveu les malformacions fetals com a motiu d'interrupció.

El grau de correlació entre les dades ecogràfiques i anatomopatològiques en anomalies cromosòmiques prenatales és un indicador interessant per tal de validar la precisió de l'ecografia prenatal, la qual cosa és important en la presa de decisions d'ILE en els casos oportuns i en casos candidats d'intervenció mèdica prenatal o neonatal.

4. RELLEVÀNCIA DE LES CROMOSOMOPATIES POSTNATALS

Les anomalies cromosòmiques postnatales tenen un alt impacte en la salut pública en diferents vessants; poden ser causants de subfertilitat en la parella, de disfuncions en la diferenciació i caràcters sexuals, de retard mental i de dismòrfia, de retard psicomotriu i de mortalitat infantil (Gardner *et al.*, 2004):

- **En la subfertilitat**

Sembla que aproximadament el 50% d'avortaments ocults a causa de morts embrionàries primerenques de gestacions que ja no s'arriben a detectar es deuen a anomalies

cromosòmiques, així com un 30% de gestacions detectades que resulten en avortaments a les cinc setmanes o més, i el 65% de deficiències ovàriques primàries i el 2-5% d'infertilitats múltiples.

- **En les disfuncions del desenvolupament sexual**

Tenen un clar component citogenètic anòmal aproximadament el 25% de defectes en la diferenciació sexual masculina, el 25% de casos d'hermafroditisme verdader, i el 27% de defectes del desenvolupament sexual femení.

- **Retard mental i dismòrfia**

Al voltant del 5,5% de múltiples defectes congènits (3 o més) associats a retard mental es deuen a anomalies citogenètiques, així com el 13% de defectes congènits cardíacs.

En un estudi citogenètic fet a 835 individus amb retard mental i cariotip anòmal, va resultar que per al 76% de casos la causa era una T21, i la segona causa eren les delecions, incloent-hi les microdelecions (8%) (Phelan *et al.*, 1996).

- **Retard psicomotriu**

Entre un 1 i un 3% de disfuncions del desenvolupament neurològic es deuen a causes citogenètiques, així com el 4,2% de casos de criminalitat definida com a individus residents en centres de seguretat (homes i dones en presons i psicòpates en centres d'internament).

- **Mortalitat infantil**

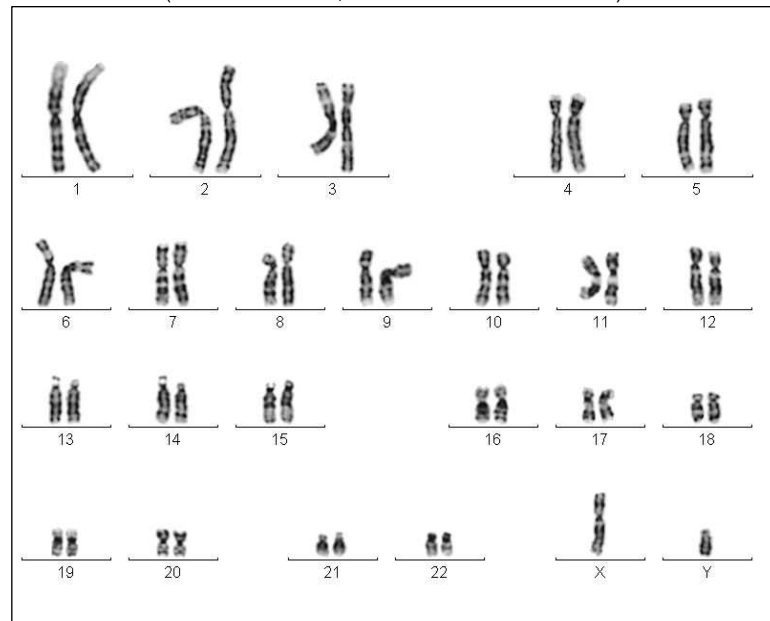
Al voltant del 6% de casos de mortalitat infantil tindrien una causa cromosòmica. La T21 i la T18 són causes cromosòmiques importants de mort perinatal i de la petita infància.

5. EL CARIOTIP HUMÀ I LA IDENTIFICACIÓ DELS CROMOSOMES

El cariotip és la representació gràfica de la dotació cromosòmica cel·lular tal com mostra la figura 1.3. El cariotip humà s'escriu segons normativa ISCN (International Standard Cytogenetic Nomenclature), que es publica periòdicament des del 1977 i cada edició s'identifica per l'any de publicació. Es dona en primer lloc el nombre de cromosomes seguit del complement cromosòmic sexual i separats ambdós per una coma, és a dir, 46,XY o bé 46,XX per a un home o una dona normals respectivament (Mitelman, 1995). Les anomalies cromosòmiques, quan hi són presents, es descriuen a continuació del parell cromosòmic sexual a través d'abreviacions i símbols descriptius de cada anomalia (Gersen *et al.*, 2005).

La identificació inequívoca dels cromosomes i de les seves regions va ser possible amb els avenços tècnics a finals dels anys seixanta. Quan les preparacions cromosòmiques es tracten amb solucions diluïdes d'enzims proteolítics (tripsina, pepsina, etc.) o solucions salines (2XSSC) i amb tincions per a la cromatina com la tinció de Giemsa, apareixen regions alternes fosques i clares anomenades bandes al llarg de cada cromosoma. El patró de bandeig obtingut és específic de cada parell de cromosomes, i així permet la identificació no només dels cromosomes individuals sinó també de les regions de cada cromosoma. El patró produït per la tinció de Giemsa s'anomena bandeig de tipus G i és el més utilitzat internacionalment (Gersen *et al.*, 2005).

Figura 1.3: Cariotip humà de sexe cromosòmic masculí amb bandeig de tipus G (Àrea de Genètica, Laboratori Clínic ICS Girona).



6. ANOMALIES CROMOSÒMIQUES: TIPUS I REPERCUSSIONS CLÍNiques

Per a un desenvolupament normal resultant de l'herència d'una dotació cromosòmica materna i una altra de paterna, en els humans calen dues còpies de cada tipus d'autosoma i dos cromosomes sexuals apropiats. Els errors en les divisions meiótiques i mitòtiques, i el trencament i posterior reparació incorrectes poden, en teoria, produir canvis permanents del nombre i estructura dels cromosomes (Gardner *et al.*, 2004).

L'origen majoritari de les anomalies cromosòmiques rau en les dues divisions meiótiques dels gametòcits primaris originàriament diploides que donaran lloc a quatre cèl·lules filles haploides, procés que ha de ser molt exacte però que és propens a ser erroni. És llavors quan s'origina un gàmeta cromosòmicament anòmal que causa un fetus cromosòmicament anòmal (Gardner *et al.*, 2004).

Les anomalies constitucionals en forma pura són les presents en el fetus des de la concepció i afecten totes les cèl·lules del cos. Es parla, en canvi, de mosaic constitucional quan sorgeix una segona línia cromosòmica postzigòtica quan el fetus no està encara del tot format (etapa embrionària o preembrionària) i que formarà part també de l'organisme coexistent amb la línia original. Les anomalies cromosòmiques en mosaic presenten formes clíniques més lleus que les anomalies en forma total o pura (Gardner *et al.*, 2004).

Es diferencia entre anomalies cromosòmiques numèriques quan hi ha una alteració del nombre de cromosomes del cariotip i anomalies cromosòmiques estructurals quan l'estructura està alterada (Gardner *et al.*, 2004).

6.1 ANOMALIES NUMÈRIQUES

Les anomalies cromosòmiques numèriques es poden classificar en anomalies euploides i aneuploides.

6.1.1 Les anomalies euploides (poliploïdies)

Es parla de poliploïdia quan hi ha un guany d'una o més dotacions cromosòmiques haploides completes (el conjunt dels 23 cromosomes). Entre elles hi ha la triploïdia (69 cromosomes) i la tetraploïdia (92 cromosomes). La majoria d'aquestes concepcions acaben en avortaments espontanis. Rarament les triploïdies s'han vist en nadons vius, i en tot cas amb una supervivència molt curta (Moreno *et al.*, 2004).

6.1.2 Les anomalies aneuploides

Es parla d'aneuploïdia quan tot o part d'un o més cromosomes s'han addicionat o perdut. Les monosomies es donen quan hi ha pèrdua d'un cromosoma en una parella de cromosomes i quasi sempre són incompatibles amb la vida, a excepció de la del cromosoma X. Les monosomies d'alguns cromosomes autosòmics poden ser viables quan estan presents en forma de mosaic. Les trisomies es donen quan hi ha guany d'un cromosoma en una parella de cromosomes. Les trisomies dels cromosomes autosòmics són majoritàriament letals, només les trisomies 13 (síndrome de Patau), 18 (síndrome d'Edwards) i 21 (síndrome de Down) poden ser viables. La resta de trisomies autosòmiques no ho són, a excepció d'alguns casos aïllats publicats de trisomies dels cromosomes 9 i 22, i d'altres cromosomes quan estan presents en forma de mosaic. Les trisomies, tetrasomies i pentasomies que afecten els cromosomes sexuals (X i Y) són compatibles amb la vida (Moreno *et al.*, 2004).

6.2 ANOMALIES ESTRUCTURALS

Les anomalies cromosòmiques estructurals poden ser heretades d'algun dels dos progenitors o bé aparèixer *de novo* en un individu. Es produeixen com a resultat de ruptures cromosòmiques que poden anar seguides d'un reordenament anormal (Moreno *et al.*, 2004). La pèrdua de material és, en general, menys tolerada que el guany. Individus que han perdut o guanyat regions cromosòmiques similars generalment mostren trets fenotípics semblants (Gardner *et al.*, 2004).

6.2.1 Anomalies estructurals equilibrades

En els reordenaments equilibrats no hi ha pèrdua o guany nets de material cromosòmic i generalment no produeixen cap efecte fenotípic, perquè tota la informació genètica està completa. Poden portar, però, a formes desequilibrades en la gametogènesi i, per tant, les persones portadores d'aquestes anomalies tenen risc de tenir descendència afecte d'anomalies estructurals desequilibrades derivades, que generalment porten a defectes congènits i/o retard mental.

6.2.1.1 Les translocacions recíproques

Les translocacions recíproques representen una de les reorganitzacions estructurals més freqüents observades en els humans. Es formen quan dos cromosomes diferents intercanvien segments. Tot i que els individus portadors d'una translocació recíproca

equilibrada són clínicament normals, tenen un risc augmentat de tenir fills amb cariotip desequilibrat secundari a una inadequada segregació meiótica de la translocació (Gersen *et al.*, 2005).

Les translocacions recíproques solen ser heretades, però també es poden presentar com a mutacions *de novo*. El risc de naixement anormal associat a una translocació recíproca aparentment equilibrada *de novo* sempre és major al risc associat a una translocació recíproca equilibrada heretada d'un progenitor normal. El risc associat a una translocació aparentment equilibrada *de novo* es calcula que és del 6 al 9% (Warburton, 1991).

Les translocacions recíproques representen el grup de reorganitzacions estructurals equilibrades més freqüents i s'estima que la seva freqüència poblacional està al voltant de l'1,7/1.000 (Jacobs *et al.*, 1992 i Van Dyke *et al.*, 1983).

6.2.1.2 Les translocacions robertsonianes

Una translocació robertsoniana es dona quan els braços llargs de dos dels cromosomes de les parelles acrocèntriques (13, 14, 15, 21, 22) s'ajunten a través d'una fusió cèntrica per formar un cromosoma únic metacèntric o submetacèntric (Gersen *et al.*, 2005).

Aquest tipus de translocació va ser descrita per Robertson el 1916 i representa una de les anomalies estructurals equilibrades més freqüents en la població humana. Nombrosos estudis en avortaments espontanis i naixements indiquen una freqüència aproximada d'un 1/1.000 (Hamerton *et al.*, 1975, Jacobs, 1981, Nielsen *et al.*, 1991, Blouin *et al.*, 1994).

Tot i que aquest tipus de translocacions haurien de ser veritablement recíproques, el cromosoma complementari de mida petita format a partir dels braços curts es veu només algunes vegades, suposadament perquè és típicament acèntric i, llavors, perd l'estabilitat que confereix el centròmer de cara a la divisió cel·lular (Schmutz *et al.*, 1986).

Els portadors d'una translocació robertsoniana equilibrada tenen típicament 45 cromosomes i no els 46 usuals. Tot i que la possibilitat de fusió entre els 5 cromosomes acrocèntrics pot arribar a generar 15 translocacions robertsonianes diferents, aquestes translocacions no es donen amb la mateixa freqüència i els seus mecanismes de formació sembla que difereixen (Gersen *et al.*, 2005).

El material genètic que forma part dels braços curts de cada un dels cromosomes acrocèntrics és una regió organitzadora del nuclèol (regió NOR) formada per múltiples còpies de gens que codifiquen per RNA ribosòmic. Com que aquest RNA ribosòmic codifica per a informació redundat, la pèrdua d'aquest material dels dos cromosomes que formen part del nou cromosoma derivatiu no té rellevància clínica (Gersen *et al.*, 2005).

6.2.1.3 Les inversions

Les inversions són reorganitzacions intracromosòmiques que es formen quan un cromosoma es trenca per dos llocs i el material comprès entre els dos punts de trencament canvia l'orientació. Les inversions poden ser de dos tipus: pericèntriques o paracèntriques. En les inversions pericèntriques els punts de trencament estan un a cada costat del centròmer i, en formar-se la inversió, sovint canvia la proporció de llargada dels braços del cromosoma i, per tant, també canvia el patró de bandeig. En les inversions paracèntriques, per altra banda, els dos punts de trencament estan al mateix costat del centròmer o, el que és el mateix, en el mateix braç cromosòmic. Per tant, la posició del centròmer no canvia i l'única evidència és que el patró de bandeig també canvia (Gersen *et al.*, 2005).

Algunes inversions recurrents pericèntriques en humans són considerades variants normals (Gersen *et al.*, 2005):

- En un primer grup, un fragment d'heterocromatina normalment situat en posició proximal del braç llarg del cromosoma és invertit cap al braç curt del cromosoma. Aquestes inversions es troben als cromosomes 1, 9 i 16.
- Un altre grup d'inversions recurrents aparentment benignes són les que tenen els dos punts de trencament molt propers al centròmer en ambdós braços del cromosoma. Aquestes inversions es troben als cromosomes 2, 3, 5, 10 i Y.

Les inversions úniques són aquelles inversions observades en un individu o família en particular. El seu significat clínic cal determinar-lo a cada cas concret. Algunes inversions poden reportar un risc reproductiu important, segons el fragment cromosòmic involucrat, perquè en la meiosi poden donar lloc a cromosomes recombinants amb excés o defecte dels fragments distals.

6.2.1.4 Les insercions cromosòmiques

Les insercions són reorganitzacions estructurals complexes amb tres punts de trencament: inclouen l'escissió d'una porció de cromosoma d'un determinat lloc (dos trencaments) i la posterior inserció en un altre lloc (un trencament). L'orientació del material cromosòmic escindit pot ser la mateixa en relació amb el centròmer (inserció directa) o pot ser revertida (inserció invertida). Quan el material escindit s'insereix en un cromosoma diferent es parla d'inserció intercromosòmica, mentre que si s'insereix en un altre lloc del mateix cromosoma es parla d'inserció intracromosòmica (Gersen *et al.*, 2005).

Les reorganitzacions estructurals amb tres punts de trencament són molt rares. Chudley *et al.* (1974) van estimar que es donen deu vegades amb menys freqüència que les reorganitzacions amb dos punts de trencament, o aproximadament en 1/5.000 nascuts vius.

6.2.2 Anomalies estructurals desequilibrades

En aquest tipus d'anomalies hi ha pèrdua o guany nets de material cromosòmic i van acompanyades generalment de repercussió fenotípica.

6.2.2.1 Les delecions

Les delecions autosòmiques que poden ser detectades per citogenètica convencional o d'alta resolució o bé per mètodes citogenètics moleculars produeixen monosomies parcials que generalment van associades a patologia clínica. Les delecions que poden ser detectades per citogenètica convencional solen ser delecions importants que van associades a grans malformacions. Generalment, les grans delecions tenen un impacte més gran en el fenotip i supervivència de l'individu que les petites delecions. La naturalesa del fragment delecionat, però, juga també un paper important a l'hora de determinar quan una deleció és o no viable (Gersen *et al.*, 2005).

Les delecions es diferencien en terminals o intersticials segons si el material delecionat forma part d'un extrem distal del cromosoma o té material cromosòmic a banda i banda. En alguns casos poden formar part de reorganitzacions més complexes que inclouen també duplicacions, com per exemple els cromosomes derivatius o els recombinants.

6.2.2.2 Les duplicacions

Les duplicacions cromosòmiques impliquen la presència d'una còpia extra d'un fragment genòmic, i en resulta una trisomia parcial per a aquell fragment. Poden presentar-se en distintes formes: com a duplicacions pures no acompanyades d'altres desequilibris cromosòmics o en combinació amb una deleció o d'altres reorganitzacions. Exemples d'altres tipus de reorganitzacions que inclouen les duplicacions són els isocromosomes, cromosomes dicèntrics, cromosomes derivatius, cromosomes recombinants i cromosomes

marcadors. Les duplicacions autosòmiques produeixen trisomies parcials i van associades a anomalies fenotípiques, si bé menys severes que les anomalies associades a delecions (Gersen *et al.*, 2005).

6.2.2.3 Els cromosomes derivatius

Els cromosomes derivatius són cromosomes reorganitzats estructuralment generats o bé per una reorganització que inclou dos o més cromosomes o bé per múltiples aberracions dins un únic cromosoma. Són el producte d'una reorganització original i se segreguen en la meiosi sense canvis addicionals (Mitelman, 1995). Quan provenen d'una translocació recíproca d'un progenitor inclouen al mateix temps delecions i duplicacions de fragments cromosòmics diferents.

6.2.2.4 Els cromosomes recombinants

Els cromosomes recombinants són cromosomes reorganitzats estructuralment amb una nova composició de bandeig que resulten d'una recombinació meiòtica inadequada posterior a un desplaçament de material cromosòmic. Resulten *de novo* durant la gametogènesi (Mitelman, 1995). Els més freqüents es produeixen en la meiosi de portadors d'inversions pericèntriques.

6.2.2.5 Els isocromosomes

Els isocromosomes són cromosomes formats per dues còpies del mateix braç d'un cromosoma unides per un únic centròmer de manera que els dos braços formen entre ells una imatge en mirall. Els individus amb 46 cromosomes un dels quals sigui un isocromosoma són monosòmics pels gens inclosos en el braç perdut i trisòmics pels gens presents en l'isocromosoma. En individus amb 47 cromosomes en els quals l'isocromosoma és supernumerari, com més curt és l'isocromosoma format el desequilibri és també menor i per tant també és major la supervivència del fetus o individu portador; per tant, generalment solen involucrar cromosomes amb braços força petits, com el 5p, el 8p, el 9p, el 12p, el 18p i el 18q. L'isocromosoma especialment llarg que inclou l'Xq és l'anomalia estructural més comuna trobada en pacients amb la síndrome de Turner. La teoria més comuna per explicar-ne la formació es basa en una divisió transversal del centròmer, si bé es diu que podrien existir diferents tipus de formacions segons l'origen del cromosoma (Gersen *et al.*, 2005).

6.2.2.6 Els cromosomes en anell

Els cromosomes en anell es formarien com a resultat del trencament dels dos braços d'un mateix cromosoma, seguit d'una fusió dels extrems cromosòmics i la pèrdua dels segments distals. Estudis moleculars diversos han suggerit mecanismes addicionals de formació dels cromosomes en anell. Els cromosomes en anell autosòmics són rars i generalment apareixen *de novo*. Se n'han descrit per a tots els parells cromosòmics, però els més freqüents són els dels cromosomes 13 i 18 (Gersen *et al.*, 2005).

Les freqüències descrites són des d'1/27.225 fins a 1/62.279 en consecutius estudis en nounats i en període prenatal (Wyandt, 1988).

Quan un cromosoma en anell reemplaça un cromosoma normal en el cariotip, sovint implica una monosomia parcial per un fragment d'ambdós braços curt i llarg del cromosoma. Quan el cromosoma en anell està present en el cariotip en forma de cromosoma marcador extra, en canvi, en resulta una trisomia parcial del cromosoma implicat. Per tant, l'afectació fenotípica hi és sempre present. El grau d'afectació fenotípica depèn tant de la presentació de l'anell en forma pura o en mosaic com dels punts de trencament del cromosoma d'origen (Gersen *et al.*, 2005).

La formació de mosaics dinàmics en l'individu portador d'un anell cromosòmic es deu a la inestabilitat dels anells cromosòmics en les divisions cel·lulars mitòtiques. [5]

A més del risc associat a la inestabilitat dels anells, els portadors de cromosomes en anell tenen risc de tenir descendència amb altres anomalies que inclouen el cromosoma del qual deriva l'anell en qüestió. Hi ha almenys tres articles de portadors d'un anell del cromosoma 21 que van tenir descendència amb T21 secundària a una translocació o a una duplicació en tàndem del cromosoma 21 (Kosztolanyi *et al.*, 1991).

6.2.2.7 Les reorganitzacions cromosòmiques complexes

Les reorganitzacions cromosòmiques complexes inclouen almenys dos o tres cromosomes i almenys tres punts de trencament. Com més complexa és la reorganització el nombre de punts de trencament és major i també la probabilitat que un gen essencial es malmeti i no s'expressi, o que fragments de material genètic s'hagin guanyat o perdut durant el procés. És rar, doncs, el diagnòstic de reorganitzacions cromosòmiques complexes en cariotips constitucionals. La majoria de reorganitzacions cromosòmiques complexes recollides són anomalies *de novo* que sembla que s'haurien format durant l'espermatogènesi (Gersen *et al.*, 2005).

Els portadors d'aquest tipus d'anomalies tenen un risc augmentat respecte de la població normal de produir gàmetes desequilibrats i, per tant, tenen un risc augmentat d'avortaments. Sembla que aparentment aquest risc no difereix de forma significativa al dels portadors de translocacions recíproques. Probablement és, però, una mica major tenint en compte l'alt grau d'avortaments de cariotips fetals desequilibrats a edats gestacionals incipients (Gorski *et al.*, 1988).

6.2.2.8 Les translocacions “jumping”

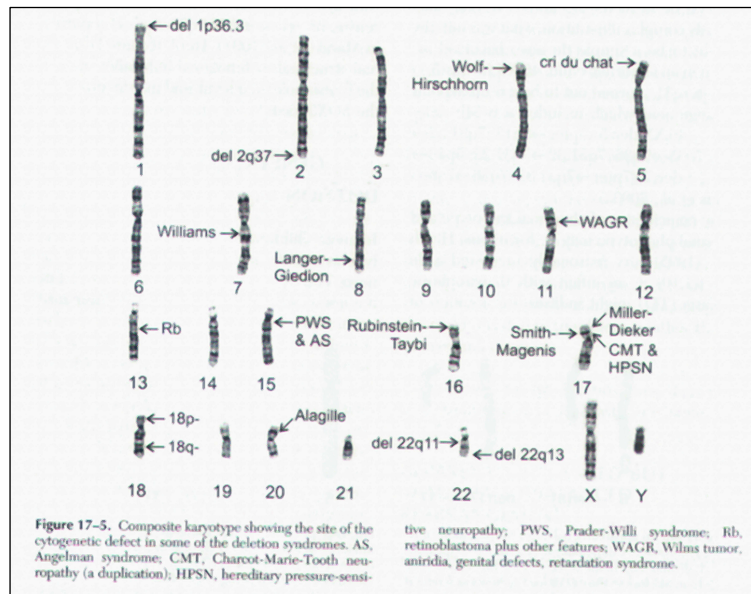
El terme translocacions “jumping” es refereix a translocacions dinàmiques o variables que s'observen rarament en cariotips constitucionals. Es presenten sovint en forma de mosaics en els quals un cromosoma donant específic es transloca a dos o més diferents llocs durant les múltiples divisions mitòtiques. Els punts de trencament sovint inclouen regions conegudes que contenen seqüències d'ADN repetitiu com telòmers, centròmers o regions organitzadores del nuclèol. De moment, però, es desconeix encara el mecanisme pel qual es donen les translocacions “jumping” (Gersen *et al.*, 2005).

6.2.3 Anomalies estructurals críptiques

Són alteracions estructurals no visibles amb les metodologies citogenètiques convencionals i que actualment poden ser diagnosticades per metodologies citogenètiques d'alta resolució, metodologies d'hibridació *in situ* fluorescent (FISH) i metodologies moleculars (figura 1.4). Quan són desequilibrades poden donar lloc a retard mental i defectes congènits (Moreno *et al.*, 2004).

Les reorganitzacions submicroscòpiques que afecten les regions intersticials o subtelo mèriques dels cromosomes són una causa important de retard mental que fins ara es considerava idiopàtic. Es pot tractar de microdeleccions o microduplicacions (Gersen *et al.*, 2005).

En els últims anys s'ha identificat, en diferents regions del genoma, seqüències d'ADN repetitives (LCR -*low copy repeats*-) que predisposen a recombinacions homòlogues desiguals i són les responsables de reorganitzacions que originen microdeleccions, microduplicacions i inversions, així com cromosomes marcadors extrems. I recentment un nombre creixent de síndromes es van associar a microreorganitzacions recurrents de l'ADN localitzades en aquestes regions d'ADN repetitives del genoma, com per exemple les síndromes de Williams (del 7q11.2), de Prader-Willi i d'Angelman (del 15q11-q13), de Smith-Magenis (del 17q11.2) i la síndrome velocardiofacial (del 22q11.2) (Guitart *et al.*, 2006).

Figura 1.4: Síndromes microdelecionals (Gardner *et al.*, 2004).

6.3 CROMOSOMES MARCADORS

Els cromosomes marcadors constitueixen sovint una anomalia numèrica, ja que normalment representen un cromosoma extra afegit a la dotació cromosòmica normal, i a la vegada són una anomalia estructural perquè la seva formació està associada a trencaments cromosòmics. Aquest terme s'aplica a qualsevol cromosoma que no pugui ser identificat. Habitualment es tracta de cromosomes petits supernumeraris que resulten de reorganitzacions que involucren les regions satèl·lits dels cromosomes acrocèntrics i/o les regions centromèriques i que, per això, generalment no poden ser identificats amb les metodologies citogenètiques convencionals, sinó amb tècniques de citogenètica molecular, per exemple. El risc de retard mental o d'anomalies congènites per a un nen amb un cromosoma marcador és mínim en cas que el marcador estigui també present en algun dels pares fenotípicament normals. Però el risc que un marcador *de novo* doni un fenotip anòmal es considera al voltant del 13% (Moreno *et al.*, 2004).

6.4 VARIANTS CROMOSÒMIQUES

Les variants cromosòmiques o heteromorfismes són regions cromosòmiques visibles al microscopi òptic que són variables en mida, morfologia i propietats tintorials en diferents individus. Són típicament estables, heretades i, per definició, cada individu és portador d'almenys una forma, si no dues, en el seu cariotip. Les variacions en la morfologia de certes regions del genoma humà van ser detectades fins i tot abans de les tècniques de bandeig cromosòmic cap a principis de la dècada dels setanta. A la London Conference del 1963, es va fer ja evident que els cromosomes 1, 9 i 16 tenien una regió prop del centròmer variable en la mida. A la Chicago Conference del 1966, es va reconèixer de forma generalitzada les variacions morfològiques dels braços curts dels cromosomes dels grups D (cromosomes 13, 14 i 15) i G (cromosomes 21 i 22), del braç llarg del cromosoma 16 i del braç llarg del cromosoma Y (Herman *et al.*, 2004).

Els heteromorfismes més comuns que poden ser estudiats en un laboratori de citogenètica són:

- Les regions d'heterocromatina constitutiva de tots els centròmers, de les regions pericentromèriques dels cromosomes 1, 9 i 16, i del braç llarg del cromosoma Y. Són regions d'ADN del tipus alfa satèl·lit, molt ric en nucleòtids adenina i timina. L'heterocromatina constitutiva es diferencia de la resta de cromatina del cariotip per la seva resistència a l'hidròxid de bari, propietat que es fa servir en la tinció de bandes C per marcar l'abast d'aquestes regions.
- Les regions organitzadores del nuclèol (NOR) dels braços curts dels cromosomes acrocèntrics. Aquestes regions contenen gens que codifiquen per l'ARN ribosòmic i proteïnes, i són susceptibles de ser tenyides amb plata. La tinció de bandes NOR permet tenyir les regions organitzadores del nuclèol (NOR) dels cromosomes acrocèntrics.

Aparentment sembla que aquestes regions no es tradueixen d'una forma clara i directa en el fenotip dels individus; per tant, semblaria que, en principi, la variació de la mida i la morfologia no s'hauria de traduir clínicament. Davant d'aquestes variants cromosòmiques sorgeixen, però, diverses preguntes com: quina és la rellevància clínica d'aquestes regions?, tenen alguna funció o només representen DNA brossa?, estan associades amb augments de la infertilitat, d'avortaments, d'anomalies congènites o risc de tenir càncer?

Estudis poblacionals, fent ús de diferents tècniques de bandeig, han posat en evidència diferències en la freqüència de determinats heteromorfismes en diferents ètnies. Així, la longitud de la regió heterocromàtica del cromosoma Y, per exemple, sembla major en la població negra que en la caucàsica (Verma *et al.*, 1982).

D'altres estudis suggereixen que la inversió de l'heterocromatina del cromosoma 9 podria tenir un efecte intercromosòmic donant una major incidència de trastorns mitòtics, que finalment resultarien en aneuploïdia (Murthy *et al.*, 1990).

En aquest treball s'han obviat els heteromorfismes cromosòmics perquè no es consideren pròpiament anomalies cromosòmiques amb una entitat clara.

7. INDICACIONS PER A L'ESTUDI DEL CARIOTIP

Les indicacions per a l'estudi citogenètic són específiques i acotades, de manera que només es fa la determinació del cariotip quan hi ha sospita prenatal o postnatal que l'individu pugui ser afecte d'una anomalia cromosòmica.

7.1 EN PERÍODE PRENATAL

Segons la European Cytogenetics Association (versió 1.1) les indicacions per a l'estudi del cariotip constitucional prenatal en líquid amniòtic, vellositat corial i sang fetal són les següents:

- **Història prèvia de naixement viable amb anomalia cromosòmica, història d'avortament diferit amb anomalia cromosòmica potencialment viable, i reorganització cromosòmica, mosaic cromosòmic o aneuploïdia dels cromosomes sexuals present en algun progenitor**

Està descrit que hi ha cert risc de recurrència d'anomalies numèriques en parelles amb anomalies prèvies. Amb referència a les anomalies estructurals familiars en forma equilibrada, una segregació anòmala dels gàmetes pot originar cariotips fetals desequilibrats i donar subfertilitat o bé originar fetus mal formats.

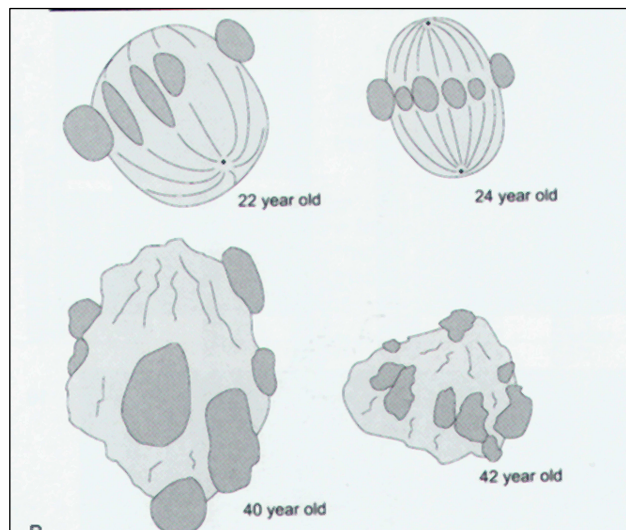
- **Cribratge prenatal d'aneuploïdies del 1r trimestre o del 2n trimestre en sang materna positiu que indiqui un risc augmentat de tenir un fetus amb anomalia cromosòmica**

El cribratge prenatal d'aneuploïdies en sang materna indica les probabilitats que el fetus sigui afecte d'una T18 o T21, com a anomalies numèriques autosòmiques més freqüents en diagnòstic prenatal (veure apartat 3.1 "El cribratge prenatal d'aneuploïdies i de defectes del tub neural").

- **Edat materna avançada**

L'edat materna avançada està descrita com a un factor de risc de formació d'aneuploïdies, a causa de la progressiva degeneració del fus mitòtic amb el pas dels anys (figura 1.5). Això fa que la repartició de cromosomes a cada pol·lular en meiosi II no sigui tan perfecte en edats avançades i, per tant, la probabilitat d'originar gàmetes diploides per a un determinat cromosoma és major (Battaglia *et al.*, 1996).

Figura 1.5: Meiosi II en oòcits de dones joves i grans (Battaglia *et al.*, 1996).



- **Anomalies ecogràfiques fetals presents**

No totes les troballes ecogràfiques fetals es deuen a una causa cromosòmica, però sí és cert que les anomalies cromosòmiques es tradueixen una gran majoria de vegades en troballes ecogràfiques, siguin marcadors o anomalies pròpiament dites. Certes troballes ecogràfiques tenen més prevalença en determinades anomalies cromosòmiques (Cicero *et al.*, 2003b).

- **Resolució d'un possible mosaic fetal detectat en un anterior estudi prenatal**

Un mosaic constitucional és la coexistència en el fetus de dues o més línies cel·lulars amb constitucions cromosòmiques diferents, fenomen molt poc freqüent però que pot tenir, de fet, una repercussió en el fenotip fetal (Hsu *et al.*, 1992).

Es parla de mosaic confinat a placenta (MCP) quan una línia cel·lular cromosòmicament anòmala existeix només en teixit placentari i no és present en el fetus, cromosòmicament normal. En determinades situacions és convenient comprovar el cariotip fetal d'una anomalia cromosòmica detectada en vellositat corial en líquid amniòtic, com a teixit extraembrionari molt més proper al fetus embriològicament parlant (Gardner *et al.*, 2004, Cuatrecasas *et al.*, versió 1.3).

Un altre fenomen és el pseudomosaic, quan l'anomalia cromosòmica apareix com a un artefacte de cultiu en una cèl·lula o en un únic cultiu o colònia d'amniòcits durant el cultiu cel·lular *in vitro*, però en canvi els teixits embrionaris i extraembrionaris són cromosòmicament normals. La resolució d'un aparent pseudomosaic se sol fer per l'anàlisi cromosòmica de varis flascons de cultiu, evidenciant que l'anomalia cromosòmica està confinada a un sol flascó de cultiu perquè un mínim de dos flascons no presenten la mateixa anomalia (Gardner *et al.*, 2004, Soler *et al.*, versió 1).

- **Risc de síndrome d'instabilitat cromosòmica**

Les síndromes d'instabilitat o de trencament cromosòmics es deuen a un defecte en la reparació de l'ADN, per això són també descrites com a síndromes d'hipersensibilitat a mutàgens. La instabilitat es refereix a la predisposició dels cromosomes de reordenar-se o de presentar algun altre comportament citogenètic anòmal. Les síndromes clàssiques d'instabilitat cromosòmica són l'anèmia de Fanconi, la síndrome de Bloom i l'atàxia telangièctasi. Altres entitats més rares són la síndrome de Nijmegen i la síndrome d'immunodeficiència, instabilitat centromèrica i anomalies facials (ICF). L'herència d'aquestes síndromes és mendeliana amb una transmissió autosòmica recessiva i amb heterogeneïtat genètica. Algunes d'elles tenen una predisposició comuna al càncer, a causa del fet que diversos gens implicats interaccionen amb el gen BRCA1 involucrat en el càncer de mama. La citogenètica té un paper important en el diagnòstic clínic i prenatal d'aquestes síndromes, a través de l'evidència del trencament cromosòmic augmentat en exposar els cultius cel·lulars a substàncies d'inducció de danys a l'ADN, com el diepoxibutà (DEB) (Gardner *et al.*, 2004).

7.2 EN PERÍODE POSTNATAL

L'estudi del cariotip postnatal va lligat fonamentalment a situacions clíniques de retard mental, dismòrfia i infertilitat, així com a històries familiars relacionades amb aquestes situacions clíniques.

El **retard mental** va ser relacionat segons l'Associació Americana de Retard Mental el 1992 amb limitacions importants del funcionament. Es caracteritza per una mitjana inferior important del nivell intel·lectual acompanyat de dues o més limitacions de les següents habilitats: comunicació, cura personal, capacitats de vida a la llar, habilitats socials, utilització de la comunitat (com l'ús del transport, compra o obtenció de productes o serveis, ús de serveis públics, etc.), autodisciplina, salut i seguretat, habilitats acadèmiques funcionals o competències educatives transversals, oci i treball. La freqüència descrita del retard mental varia substancialment segons els estudis; la majoria d'ells, però, indiquen una freqüència global de l'1 al 2,5% en relació amb un quocient d'intel·ligència (QI) inferior a 70, i del 0,3 al 0,5% en relació amb un QI inferior a 50. Estudis poblacionals mostren una preponderància d'homes amb retard mental (en una proporció homes:dones de 1,3:1), la qual cosa s'atribueix principalment al retard mental lligat al cromosoma X) (Firth *et al.*, 2008). Les causes de retard mental són diverses i sovint desconegudes en un 30-50% dels casos (Curry *et al.*, 1997): es pot deure a anomalies del sistema nerviós central, a causes ambientals i prematuritat i a causes genètiques, tant les gèniques com les cromosòmiques. Per tant, en l'estudi de la seva filiació, vagi o no acompanyat de dismòrfia, és important la determinació del cariotip per tal de detectar-ne possibles desequilibris per pèrdua o guany de material genètic. Si aquests desequilibris són submicroscòpics caldrà l'estudi addicional mitjançant metodologies de citogenètica molecular com la hibridació *in situ* fluorescent

(FISH), el cribratge de desordres telomèrics (*multiplex ligation-dependent probe amplification* o MLPA) o la hibridació genòmica comparada (CGH-array) (Firth *et al.*, 2008).

La **dismòrfia** és una malformació o defecte primari d'un òrgan o aparell que resulta d'un procés de desenvolupament intrínsecament anòmal. Es tracta d'un signe clínic generalment genètic, originat en el període embrionari (Diccionari Enciclopèdic de Medicina, Spranger *et al.*, 1982). S'usa, per tant, per descriure els nens amb troballes físiques, sobretot facials, que normalment no es troben en nens de la mateixa edat o ètnia, però també per a les malformacions d'òrgans interns. La gran majoria d'anomalies cromosòmiques causen dismòrfia en l'individu; per tant, la determinació del cariotip, i sovint d'altres metodologies de citogenètica molecular com la FISH, el MLPA i la CGH-array són d'utilitat en el diagnòstic etiològic (Firth *et al.*, 2008).

La **infertilitat** es defineix com a la impossibilitat per concebre després de 12 mesos de coits desprotegits, i s'estima que afecta un 14% de la població en edat reproductiva a la Gran Bretanya. Tot i els avenços fets en el diagnòstic de les causes de subfertilitat, la infertilitat no s'explica encara en el 25-30% de parelles estudiades. Les causes conegudes d'infertilitat són diverses, entre elles les fisiològiques, anatòmiques, hormonals i genètiques. I les causes genètiques, que representen aproximadament el 50% dels casos d'avortaments de repetició, poden ser gèniques o cromosòmiques. De fet, s'estima que almenys el 50% d'avortaments tenen una anomalia cromosòmica, i la proporció augmenta en estudis fets en vellositats corials en avortaments espontanis de menys de 12 setmanes de gestació. Les anomalies cromosòmiques més freqüentment trobades en avortaments són les trisomies autosòmiques (50%), les triploïdies (15%), la monosomia X (10%), les tetraploïdies (5%) i les anomalies estructurals desequilibrades (4%) (Firth *et al.*, 2008, Templeton *et al.*, 1990, Sociedad Española de Fertilidad, Gnoth *et al.*, 2005).

Segons la European Cytogenetics Association (Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, versió 1.1) les indicacions per a l'estudi del cariotip constitucional postnatal en sang perifèrica, moll d'os i fibroblasts són les següents:

- **Individus amb història familiar amb característiques suggestives d'anomalia cromosòmica**
 - Història familiar de reorganitzacions cromosòmiques.
 - Història familiar de retard mental de possible origen cromosòmic en què no és possible estudiar l'individu afecte.
 - Història familiar d'infertilitat, fetus mal format o avortament diferit d'origen desconegut.
- **Pacients amb característiques clíniques suggestives d'anomalia cromosòmica**
 - Pacients amb amenorrea primària o secundària, menopausa prematura o genitals ambigus.
 - Pacients amb anomalies espermàtiques (azoospermia o severa oligospermia).
 - Pacients amb creixement anormal clínicament significatiu (estatura baixa, creixement excessiu, microcefàlia, macrocefàlia).
 - Pacients amb fenotipus clínic anòmal o dismòrfia.
 - Pacients amb anomalies congènites.
 - Pacients amb retard mental o retard del desenvolupament.
 - Pacients amb sospita de síndrome de deleció, microdeleció o duplicació.
 - Dones amb malaltia recessiva lligada al cromosoma X.
 - Pacients amb signes clínics de síndrome d'inestabilitat cromosòmica, incloent troballes hematològiques aïllades.
 - Pacients en monitorització després d'un trasplantament de moll d'os.

- **Parelles amb història familiar o característiques clíniques suggestives d'anomalia cromosòmica**

Parelles amb anomalia cromosòmica o aparent heteromorfisme infreqüent detectat per diagnòstic prenatal.

Parelles amb infertilitat recurrent (de tres o més gestacions), amb avortaments diferits o morts neonatals en els quals no és possible estudiar l'afectat.

Parelles amb fill amb anomalia cromosòmica o aparent heteromorfisme infreqüent.

Parelles amb infertilitat d'etiologia desconeguda.

8. PATOGÈNESI I CONSEQÜÈNCIES DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

Els mecanismes patogenètics de les anomalies cromosòmiques són diversos i els efectes nocius poden ser des de mínims (quasi indetectables) fins a deleteris, que no permeten la viabilitat de l'individu.

8.1 MECANISMES PATOGENÈTICS

Els mecanismes patogenètics que resulten de les anomalies cromosòmiques poden dependre de la dosi de material genètic o bé poden ser de tipus funcional. Un efecte de dosi es tradueix en una pèrdua o excés de material cromosòmic, ja sigui total o parcial. En canvi, els desequilibris qualitius impliquen una distorsió de la funcionalitat dels cromosomes sense pèrdua o excés de material cromosòmic.

8.1.1 Mecanismes dosidependents

La causa que l'originaria seria majoritàriament d'origen meiòtic, en la formació de gàmetes anòmals que originarien una anomalia constitucional. Menys probable seria un origen postzigòtic de l'anomalia a causa d'un error cromosòmic originat en una de les primeres divisions mitòtiques de l'embrió. Aquest segon cas originaria una anomalia en mosaic (Gardner *et al.*, 2004).

8.1.2 Mecanismes qualitius

Els mecanismes qualitius són, en general, menys freqüents que els efectes dependents de dosi, i són per ordre de major a menor freqüència els efectes d'impressió genètica, els efectes nocius directes i els efectes posicionals.

8.1.2.1 Efecte d'impressió genètica

La impressió genètica (*imprinting*) és una característica de determinats gens per la qual els al·lels presenten una expressió diferent segons el seu origen patern o matern. Un defecte d'impressió genètica es deu a l'origen parental no congruent d'un cromosoma o d'una part d'aquest, i es tracta d'un defecte qualitatiu del cariotip que pot ser causat per la disomia uniparental d'un cromosoma sotmès a impressió genètica. La disomia uniparental és l'herència d'ambdues còpies d'una determinada parella cromosòmica des d'un sol progenitor. Aquest tipus d'herència no és nociva per a la majoria de cromosomes del cariotip, a excepció dels cromosomes sotmesos a impressió genètica (com ho són els

cromosomes 6, 7, 11, 14, 15 i 20), per als quals la doble dotació materna i paterna és crítica per a la correcta expressió (Gardner *et al.*, 2004, Kotzot, 2002).

Els dos trastorns que representen el model de desequilibri cromosòmic qualitatiu són la síndrome de Prader-Willi i la síndrome d'Angelman. Les dues síndromes són degudes a la impossibilitat d'expressió de diferents gens cromosòmics de la part proximal del braç llarg del cromosoma 15. Pel que fa a la síndrome de Prader-Willi, la regió crítica normalment és expressada per la dotació paterna del cromosoma 15, que és l'al·lel funcional. L'al·lel matern és normalment inactiu per a aquesta regió i no es transcriu. Si la dotació paterna és absent a causa de disomia uniparental materna pel cromosoma 15, es produeix la síndrome de Prader-Willi. Per a la síndrome d'Angelman, en canvi, la regió crítica (molt propera a la de Prader-Willi) és funcionalment activa a través de l'expressió de l'al·lel matern. L'al·lel patern és sotmès a impressió genètica i, per tant, desactivat. En cas de disomia uniparental paterna del cromosoma 15, llavors es dona la síndrome d'Angelman. Les dues síndromes es podrien donar també per una deleció de dosi de la regió Prader-Willi/Angelman en l'al·lel actiu per a cada síndrome, constituint aleshores un defecte de dosi (Gardner *et al.*, 2004).

8.1.2.2 Efecte nociu directe

Un efecte nociu directe es dona pel trencament o la reorganització d'un gen, que repercuteix en la seva traducció fenotípica (Gardner *et al.*, 2004).

8.1.2.3 Efecte posicional

Un efecte posicional es dona quan un gen funciona de manera inapropiada en una nova posició cromosòmica a causa d'una reorganització cromosòmica (Gardner *et al.*, 2004).

8.2 EFECTES RESULTANTS DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES CONSTITUCIONALS

Les anomalies cromosòmiques desequilibrades són perjudicials per la raó fonamental que alguns gens (no tots) són sensibles a la dosi, de manera que una dosi incorrecta de material genètic cel·lular en distorsiona el desenvolupament d'una manera més o menys extensa. Grans pèrdues o guanys de material genètic sovint originen un fracàs del desenvolupament en etapes inicials de l'embriogènesi que acaba amb avortament. En canvi, desequilibris cromosòmics més petits serien compatibles amb la supervivència intrauterina, però amb la possibilitat d'originar nounats amb repercussions fenotípiques. Finalment, desequilibris cromosòmics molt petits podrien causar repercussions fenotípiques indetectables en la primera infància o en tota la vida de l'individu (Gardner *et al.*, 2004).

El trastorn mental és la conseqüència quasi universal d'un desequilibri autosòmic i, viceversa, bona part dels trastorns mentals són deguts a anomalies cromosòmiques (Raynham *et al.*, 1996).

Els efectes generals resultants de les anomalies cromosòmiques constitucionals en els fenotips poden ser molt variats, i poden anar des d'un efecte mínim o no detectable fins a efectes en diferents graus en la blastogènesi o morfogènesi intrauterina. En l'etapa embrionària inicial de blastogènesi, abans de la implantació embrionària a nivell d'úter, l'efecte nociu d'una anomalia cromosòmica pot ser l'absència d'implantació o implantació transitòria de l'embrió, donant avortament espontani en primer trimestre generalment. En la morfogènesi intrauterina, en canvi, els efectes nocius poden ser molt variats, des d'un avortament diferit o mort poc després del naixement, certa supervivència extrauterina, bastant supervivència extrauterina, o poc o gens detectable efecte fenotípic (Gardner *et al.*, 2004, Langman, 3a edició, Moore *et al.*, 8a edició).

9. PREVALENÇA DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

La prevalença de les anomalies cromosòmiques cal diferenciar-la segons si es tracta del període prenatal o postnatal, ja que bastants de les anomalies desequilibrades acaben en avortament espontani abans del naixement. Per tant, la prevalença postnatal és de forma significant menor a la prenatal.

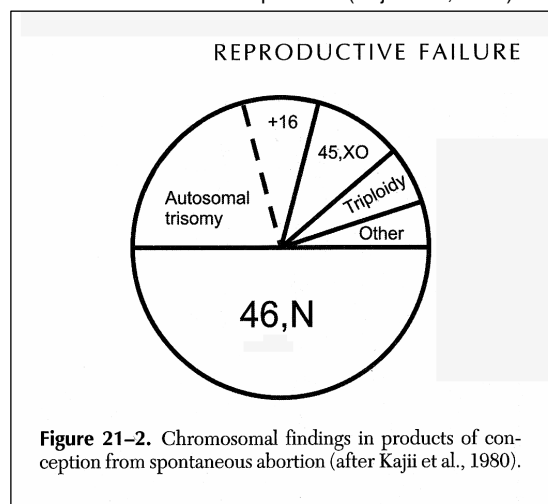
9.1 EN PERÍODE PRENATAL

En l'etapa prenatal la mortalitat per causa cromosòmica és molt alta. Això es deu al fet que la gestació humana és alhora un procés robust i vulnerable. És vulnerable perquè una alta proporció de concepcions són cromosòmicament anòmales, i la majoria acaben en avortament. Però és a la vegada robust perquè més del 99% de gestacions a terme són cromosòmicament normals (Gardner *et al.*, 2004).

El 1992, Hook ja suposava que aproximadament el 50% d'avortaments ocults (mort embrionica primerenca en gestacions no reconegudes) es devia a una causa cromosòmica. I probablement també es devia a aquesta causa un 30% d'avortaments espontanis reconeguts (gestacions superiors a cinc setmanes). El 1997, McFadden i Friedman indiquen que, de totes les gestacions reconegudes, aproximadament el 10-15% acaba en avortament espontani, aquests últims sobretot al final del 1r trimestre de gestació. Dels productes fetals d'avortaments, una mica més de la meitat presenten una anomalia cromosòmica, sobretot en avortaments abans de les deu setmanes de gestació.

Les aneuploïdies autosòmiques (sobretot les trisomies 21, 16, 18, 22 i 13) són la causa major d'avortament espontani, i en menor proporció ho són la monosomia X i les triploïdies (figura 1.6) (Gersen *et al.*, 2005, Kajii *et al.*, 1980).

Figura 1.6: Troballes cromosòmiques en productes fetals d'avortaments espontanis (Kajii *et al.*, 1980).



9.2 EN PERÍODE POSTNATAL

Hook va establir el 1992 que aproximadament 1 de cada 120 nounats (0,83%) vius té una anomalia cromosòmica, i prop de la meitat d'ells són fenotípicament anòmals a causa d'aquesta anomalia (Gardner *et al.*, 2004).

De la mateixa manera, Jacobs *et al.* indiquen en un estudi fet també el 1992 que la incidència d'anomalies cromosòmiques constitucionals detectables per microscòpia òptica en una població no seleccionada de nounats vius s'estima que és del 0,92% (taula 1.1):

- La major part d'aquestes anomalies, el 0,58%, es deu a reorganitzacions cromosòmiques estructurals. Les estimacions de freqüències de reorganitzacions estructurals equilibrades i desequilibrades són del 0,52% i del 0,06% respectivament.
- Respecte de les anomalies cromosòmiques numèriques, la freqüència total és aproximadament del 0,32%. Dins d'aquest grup, la freqüència de les trisomies autosòmiques s'ha estimat en un 0,14% (un 0,12, un 0,015 i un 0,008% per a les trisomies autosòmiques 21, 18 i 13 respectivament); la del conjunt de les aneuploïdies sexuals en un 0,18%, i la de les triploïdies, en un 0,002% (Hook *et al.*, 1977, Jacobs *et al.*, 1992, Morales *et al.*, 2007).

La mort infantil i perinatal té un component cromosòmic significatiu, sobretot a causa de la T18 i la T21 (Gardner *et al.*, 2004).

La prevalença esperada per a la T21 en absència de diagnòstic prenatal segons dades del Registre de defectes congènits de Barcelona (REDCB) del 2008 és del 2,3-2,8 per mil.

Tipus d'anomalia cromosòmica		Freqüència	
Anomalies estructurals	Equilibrades	0,52%	0,58% aproximadament
	Desequilibrades	0,06%	
Anomalies numèriques	Trisomies d'autosomes	0,14%	0,32% aproximadament
	Aneuploïdies sexuals	0,18%	
	Triploïdies	0,002%	
Total		0,9% aproximadament	

II. OBJECTIUS

L'objectiu bàsic d'aquest treball és donar una visió global de l'ús i l'evolució del diagnòstic citogenètic prenatal i postnatal a les comarques de Girona en el període 1999-2009 i relacionar el diagnòstic citogenètic prenatal amb els diferents mètodes de cribratge. L'estudi s'ha fet a partir de les cromosomopaties detectades a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta en el període esmentat i té els següents objectius:

1. Valorar l'ús del diagnòstic citogenètic amb els següents indicadors: taxa d'utilització, procedència de les peticions analítiques, tipus de mostra analitzada i indicacions per a l'estudi.
2. Valorar els següents indicadors de les anomalies cromosòmiques detectades: taxa de detecció, procedència dels cariotips anòmals, tipus de mostra analitzada, indicacions per a l'estudi i altres indicadors en relació amb diferents paràmetres.
3. Analitzar quantitativament i qualitativament les anomalies cromosòmiques recollides.
4. Realitzar una anàlisi quantitativa de les dades ecogràfiques de les aneuploïdies prenatales i correlacionar les dades ecogràfiques i anatomopatològiques de les anomalies cromosòmiques prenatales per tal d'estimar el grau de contribució de l'ecografia obstètrica i de l'anatomia patològica al diagnòstic citogenètic.
5. Calcular la detecció de les cromosomopaties fetals recollides i estimar l'efectivitat del cribratge prenatal d'aneuploïdies de les pacients del Programa d'atenció a la salut sexual i reproductiva (PASSIR) Gironès-Pla de l'Estany.
6. Comparar resultats obtinguts en aquest treball amb els existents a la literatura.

III. MATERIAL I MÈTODES

El material recollit i els mètodes emprats en aquest treball són fruit d'un extens treball de camp que va incloure:

- El resultat de la feina realitzada en la implantació i la rutina diària de la citogenètica al Laboratori Clínic ICS Girona ubicat a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, i en la recollida de dades de pacients, mostres i cariotips obtingudes a partir de les cromosomopaties detectades al mateix hospital en el període del 1999 al juny del 2009. Les dades del període del gener del 2005 al juny del 2009 van ser fruit de la pròpia activitat laboral a l'Àrea de Genètica del Laboratori Clínic ICS Girona. La meua inclusió en la Comissió d'Interrupció Legal de l'Embaràs de l'Hospital Dr. Josep Trueta des de l'any 2007 va permetre també una recollida fidel dels casos d'interrupció a causa de cromosomopatia en el període estudiat.
- La recollida de dades qualitatives de pacients, mostres i cariotips en les històries clíniques dels serveis d'arxius dels hospitals de Santa Caterina de Girona, de Sant Jaume d'Olot, de Figueres i de Palamós.
- La demanda i recollida de dades quantitatives d'activitat citogenètica als diferents centres de la província de Girona que generaven peticions de cariotips prenatals o postnatals.

Tant la recollida física de dades com la demanda d'activitat en citogenètica als diferents centres van ser unes tasques lentes i amb certes limitacions, que van suposar bastants tràmits de sol·licituds impreses o per via telefònica i força desplaçaments als centres. Per a alguns centres i períodes hi ha buits en la recollida de dades.

1. MATERIAL

En aquest apartat es descriuen els següents processos:

- El tipus de pacient estudiat atenent als criteris d'inclusió i d'exclusió, i com es va fer l'anonimització del tractament de dades.
- Els tipus de mostres estudiades i les condicions de recollida i conservació.
- Els aparells instrumentals i auxiliars i reactius emprats a l'Àrea de Genètica de l'Hospital Dr. Josep Trueta per a la determinació dels cariotips i del cribratge bioquímic prenatal.
- Les fonts de consulta emprades per a la recollida de dades.
- Les dades recollides per a cada pacient, mostra i cariotip.
- El material informàtic emprat.
- L'àrea geogràfica, poblacional i sanitària, i el període estudiats.

1.1 PACIENTS

A continuació es descriuen, d'una banda, el tipus de pacient estudiat amb els criteris d'inclusió i d'exclusió, i de l'altra, l'anonimització d'aquests pacients.

1.1.1 Tipus de pacient: criteri d'inclusió i d'exclusió

El tipus de pacient inclòs o exclòs va dependre dels diferents tipus d'estudis fets en aquest treball.

1.1.1.1 En la valoració de les cromosomopaties

El criteri d'inclusió establia que el pacient fos atès a l'Hospital Dr. Josep Trueta en el període 1999-2009 i fos diagnosticat de cromosomopatia prenatal o postnatal per diagnòstic citogenètic fruit d'una sospita clínica o per atenció mèdica d'avortament o d'interrupció legal de l'embaràs (ILE). A la vegada, els pacients havien de tenir una fórmula cromosòmica anòmala (ja fos equilibrada o no). Per a tots els casos prenatals va ser un requisit que la pacient signés el corresponent consentiment informat per a procediments terapèutics i/o diagnòstics (annex 1), d'acord amb allò que estableix l'Ordre de la Generalitat de Catalunya publicada en el DOGC número 1.477, del 7 d'agost del 1991. La raó del procediment del consentiment informat és que les tècniques invasives prenatales tenen un risc determinat de pèrdua fetal (Servei Català de la Salut, Instrucció 07/2008 i Evans *et al.*, 2005).

El criteri d'exclusió establia tenir una fórmula cromosòmica normal (no anòmala) o un heteromorfisme cromosòmic, considerat una variant no patològica de la normalitat.

1.1.1.2 En l'anàlisi de les troballes ecogràfiques de les aneuploidies autosòmiques i en la correlació entre les dades ecogràfiques i anatomopatològiques de les cromosomopaties fetals

Els criteris d'inclusió i d'exclusió van ser els següents:

- **Anàlisi de les troballes ecogràfiques de les aneuploidies autosòmiques**

El criteri d'inclusió va ser el mateix que per a la valoració de les cromosomopaties prenatales i, a més, que l'anomalia cromosòmica fetal fos una trisomia autosòmica i es practiqués l'ecografia obstètrica. De l'estudi van ser excloses totes les pacients a les quals, tot i ser afectes d'una trisomia autosòmica fetal, no es va practicar l'ecografia obstètrica corresponent.

- **Anàlisi de la correlació entre les dades ecogràfiques i anatomopatològiques de les cromosomopaties fetals**

El criteri d'inclusió va ser el mateix que per a la valoració de les cromosomopaties prenatales i, a més, es va practicar l'ecografia obstètrica i necròpsia fetal amb previ consentiment informat (annex 1). De l'estudi van ser excloses totes les pacients a les quals, tot i ser afectes d'una cromosomopatia fetal, no es va practicar ecografia obstètrica ni necròpsia fetal.

- **1.1.1.3 En l'anàlisi del cribatge prenatal d'aneuploidies**

En l'anàlisi del cribatge es van estudiar diferents grups de pacients en la valoració de la capacitat de detecció i en l'estimació de l'efectivitat. Per a la determinació del cribatge no va ser necessari el procediment de consentiment informat perquè així està estipulat.

- **Anàlisi de la capacitat de detecció de les aneuploidies**

Les pacients estudiades van ser totes aquelles ateses a l'Hospital Dr. Josep Trueta que van ser diagnosticades de cromosomopatia prenatal per un diagnòstic citogenètic fruit d'una sospita clínica o per atenció mèdica d'avortament o d'ILE.

De l'estudi van ser excloses totes aquelles pacients a les quals es va fer la determinació del cariotip prenatal o postnatal en el període estudiat i que van ser ateses a l'Hospital Dr. Josep Trueta, les quals:

- Tenien una fórmula cromosòmica normal (no anòmala) si se'ls va fer la determinació del cariotip.
- Tenien un heteromorfisme cromosòmic en el cariotip.

- **Anàlisi de l'estimació de l'efectivitat del cribatge**

Les pacients estudiades van ser totes aquelles ateses al PASSIR Gironès-Pla de l'Estany a les quals es va fer la determinació del cribatge. El terme PASSIR es refereix al "Programa d'atenció a la salut sexual i reproductiva". El PASSIR Gironès/Pla de l'Estany inclou les pacients ateses en Ginecologia i Obstetrícia de la ciutat de Girona (que inclou el CAP Güell, el CAP Santa Clara, el CAP Can Gibert del Pla, el CAP Montilivi i el CAP Taialà), Celrà, Sarrià i Banyoles.

L'estudi de l'efectivitat del cribatge es va fer només tenint en compte les pacients del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany perquè es tracta de l'àrea d'assistència primària de l'Hospital Dr. Josep Trueta i, per tant, es disposa de la totalitat de dades del cribatge i dels cariotips, si s'escau, de les seves pacients.

De l'estudi van ser excloses totes aquelles pacients gestants que no disposaven del resultat del cribatge.

- **1.1.2 Anonimització dels pacients**

L'anonimització dels pacients es va fer atenent a la "Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal", en l'article 4 "Calidad de los datos", en el punt 5:

"5. Los datos de carácter personal serán cancelados cuando hayan dejado de ser necesarios o pertinentes para la finalidad para la cual hubieran sido recabados o registrados.

No serán conservados en forma que permita la identificación del interesado durante un periodo superior al necesario para los fines en base a los cuales hubieran sido recabados o registrados.

Reglamentariamente se determinará el procedimiento por el que, por excepción, atendidos los valores históricos, estadísticos o científicos de acuerdo con la legislación específica, se decida el mantenimiento íntegro de determinados datos."

En aquest treball l'anonimització de dades dels pacients es va fer a través d'un número d'identificació assignat, de manera que es va crear una doble base de dades de pacients:

- Una primera base de dades (base de dades 1) incloïa el número d'identificació assignat a cada cas amb el número d'història clínica (o, en cas que no n'hi hagués, el codi d'identificació personal, CIP) de cada pacient.
- Una segona base de dades (base de dades 2) incloïa el número d'identificació assignat a cada cas amb la resta de dades recollides de cada pacient, mostra i cariotip (descrites en l'apartat 1.5.2). No s'hi van incloure en cap cas el número d'història clínica o CIP ni els noms i cognoms.

1.2 MOSTRES

A continuació es descriuen els diferents tipus de mostres estudiades i les condicions de recollida i conservació.

1.2.1 Tipus de mostra

Els tipus de mostres estudiades són de tipus prenatal i postnatal.

1.2.1.1 Mostres prenatales

Les mostres prenatales analitzades van ser el líquid amniòtic, la vellositat corial, el teixit fetal i la sang de cordó umbilical.

El líquid amniòtic és el líquid que embolcalla el fetus durant la gestació. Els primers mesos bàsicament conté sèrum matern, però la contribució fetal en volum i aportació cel·lular és important durant el creixement. Les cèl·lules presents tenen un origen heterogeni i provenen de l'amni, de la pell, del canal alimentari i dels sistemes respiratori i urogenital fetals (Rooney, 2001).

La vellositat corial és teixit extraembrionari que forma part de la placenta juntament amb la decídua materna. Conté dues capes fonamentals, el trofoblast (diferenciat a la vegada en sinciotrofoblast i citotrofoblast) i el mesènquima intern, que tenen orígens diferents i això fa possible l'anàlisi de dos tipus diferents de llinatges cel·lulars (Rooney, 2001).

El teixit fetal sol ser material ovular, placentari (vellositat corial) o fetal/neonatal (tendó d'Aquiles, pell, etc.) fruit d'avortaments provinents de morts fetals espontànies o induïdes en les quals se sospita o es vol confirmar una anomalia cromosòmica (Rooney, 2001).

La sang de cordó umbilical és, com la sang perifèrica, una suspensió d'eritròcits, plaquetes i leucòcits en plasma. Només els leucòcits i els eritroblasts són cèl·lules nucleades dins el component cel·lular de la sang de cordó, i se sol aprofitar la divisió *in vitro* dels limfòcits en condicions apropiades per a la determinació del cariotip (Rooney, 2001).

1.2.1.2 Mostres postnatales

Les mostres postnatales analitzades van ser de dos tipus segons l'estudi fet en aquest treball:

- **Per a la valoració de les cromosomopaties postnatales**

La mostra emprada va ser la sang perifèrica, que és una suspensió d'eritròcits, plaquetes i leucòcits en plasma. Només els leucòcits són nucleats dins el component cel·lular de la sang perifèrica, i se sol aprofitar la divisió *in vitro* dels limfòcits en condicions apropiades per a la determinació del cariotip (Rooney, 2001).

- **Per a la valoració del cribratge prenatal d'aneuploidies**

La mostra emprada va ser el sèrum matern, que és la fracció líquida de la sang total.

1.2.2 Condicions de recollida i conservació

Les condicions de recollida i conservació es descriuen atenent a la similitud del tractament segons els diferents tipus de mostra, i no diferenciant entre mostres prenatales i postnatales.

1.2.2.1 Mostres de líquid amniòtic, vellositat corial i teixit fetal

Les mostres de líquid amniòtic es recullen per via transabdominal en un volum d'uns 15-20 ml en xeringa de plàstic no tòxic i estèril, sense additius. Es conserven a temperatura ambient fins que arriben al laboratori (Rooney, 2001).

Les mostres de vellositat corial es recullen per via transcervical amb ajuda de pinces i amb una quantitat mínima de 20-25 mg, i es dipositen en tubs estèrils amb medi nutritiu bàsic RPMI (RPMI Medium 1640®, Irvine Scientific). Cal que el transport al laboratori sigui al més ràpid possible per obtenir un bon rendiment en l'anàlisi del cultiu curt de la mostra. Es conserven a temperatura ambient fins que arriben al laboratori (Rooney, 2001).

Les mostres de teixit fetal es recullen en un flascó estèril sense additius si es preveu un processat ràpid de la mostra, o amb solució salina fisiològica estèril si es preveu que el processat es farà l'endemà (Rooney, 2001).

1.2.2.2 Mostres de sang perifèrica, sang de cordó i sèrum

L'extracció de sang perifèrica per a la determinació del cariotip s'obté per punció venosa, i la sang de cordó umbilical s'obté per funiculocentesi en la vena umbilical. La sang es recull en tubs amb anticoagulant d'heparina de liti o de sodi. Ambdues mostres es conserven fins a uns 5 dies a 4 °C (Rooney, 2001).

El sèrum per a la determinació del cribratge bioquímic prenatal s'obté amb prèvia coagulació i centrifugació de la sang perifèrica obtinguda per punció venosa. Es conserva 4 dies a 4 °C i 2 mesos a -20 °C.

1.3 APARELLS I REACTIUS USATS A L'ÀREA DE GENÈTICA DE L'HOSPITAL UNIVERSITARI DR. JOSEP TRUETA

Es descriuen a continuació els aparells i reactius usats en les determinacions del cariotip prenatal i postnatal i del cribratge bioquímic prenatal a l'Àrea de Genètica d'aquest centre de treball.

1.3.1 Cariotips

Pel que fa als aparells emprats per a la determinació dels cariotips, o bé són propietat de l'hospital o bé se'n disposa en règim de cessió per part de cases comercials. En tot cas, són els usats en la rutina diària del laboratori.

Alguns dels reactius utilitzats per a la determinació dels cariotips són comercials i d'altres són preparats pel laboratori. La preparació d'aquests darrers, detalls d'ús i conservació estan descrits en els procediments específics analítics corresponents del sistema de qualitat ISO 9001:2000 implementat al nostre laboratori des de l'any 2001, i que estan inclosos en l'annex 2 d'aquest treball.

1.3.1.1 Cariotip en líquid amniòtic

Els aparells i reactius emprats van ser els següents:

- **Aparells**
 - Campana estèril de flux laminar AV-100® (Telstar SA)

Estufa de CO₂ IG150® (Jouan)
 Estufa de CO₂ IGO150® (Jouan)
 Centrífuga B4® (Jouan)
 Campana d'extracció de fums químics FL 2330® (Flores Valles SA)
 Estufa EB 28® (Jouan)
 Microscopi òptic Eclipse E600® o Eclipse 50i® (Nikon)

- **Reactius**

La preparació, detalls d'ús i conservació estan descrits als procediments específics PE-6503-1 "Sembra de líquid amniòtic per cultiu cel·lular", PE-6503-2 "Cultiu cel·lular de líquid amniòtic", PE-6503-3 "Processat de líquid amniòtic per a cariotip" i PE-6503-4 "Subcultiu de líquid amniòtic per a cariotip".

Medi de cultiu CHANG D® 100 ml (Irvine Scientific)
 Medi de cultiu AMNIOMED PLUS® 100 ml (Euroclone)
 Fluconazol 2mg/ml (DIFLUCAN®) (Pfizer SLU)
 Colchicina 10µg/ml (COLCEMID®) (Irvine Scientific)
 TRYPSINE EDTA 10X SOLUTION® (Irvine Scientific)
 Tampó HBSS1X (Hank's Balanced Salt Solution®) (Irvine Scientific)
 Solució hipotònica per a líquid amniòtic
 Colorant Wright (Eosin-Methylene Blue dye according to Wright DC) (Panreac Quimica SAU)

1.3.1.2 *Cariotip en vellositat corial*

Els aparells i reactius emprats van ser els següents:

- **Aparells**

Extensor de vellositat corial Quickcrome® (Euroclone)
 Campana estèril de flux laminar AV-100® (Telstar SA)
 Estufa de CO₂ IG150® (Jouan)
 Estufa de CO₂ IGO150® (Jouan)
 Centrífuga Jouan B4® (Jouan)
 Campana d'extracció de gasos químics FL 2330® (Flores Valles SA)
 Estufa EB 28® (Jouan)
 Microscopi òptic Eclipse E600® o Eclipse 50i® (Nikon)

- **Reactius**

La preparació, detalls d'ús i conservació estan descrits als procediments específics PE-6505 "Cariotip en biòpsia corial per cultiu curt", PE-6506 "Cariotip en biòpsia corial per cultiu llarg" i PE-6503-4 "Subcultiu de líquid amniòtic per a cariotip".

Medi de cultiu RPMI MEDIUM 1640® (Irvine Scientific)
 Benzilpenicil·lina sòdica (PENIBIOT "1" ®) 1000000 UI (Normon SA)
 ESTREPTOMICINA 1g (Normon SA)
 Medi de cultiu CHANG D® 100 ml (Irvine Scientific)
 Medi de cultiu AMNIOMED PLUS® 100 ml (Euroclone)
 Fluconazol 2mg/ml (DIFLUCAN®) (Pfizer SLU)
 Colchicina 10µg/ml (COLCEMID®) (Irvine Scientific)
 TRYPSINE EDTA 10X SOLUTION® (Irvine Scientific)
 Tampó HBSS1X (HANK'S BALANCED SALT SOLUTION®) (Irvine Scientific)
 Solució hipotònica per a vellositat corial i teixit fetal

Colorant Wright (Eosin-Methylene Blue dye according to Wright DC) (Panreac Quimica SAU)

1.3.1.3 Cariotip en teixit fetal

Els aparells i reactius emprats van ser els següents:

- **Aparells**

Campana estèril de flux laminar AV-100® (Telstar SA)

Estufa de CO₂ IG150® (Jouan)

Estufa de CO₂ IGO150 (Jouan)

Centrífuga B4® (Jouan)

Estufa EB 28® (Jouan)

Campana d'extracció de fums químics FL 2330® (Flores Valles SA)

Microscopi òptic Eclipse E600® o Eclipse 50i® (Nikon)

- **Reactius**

La preparació, detalls d'ús i conservació estan descrits al procediment específic PE-6504 "Cariotip en teixit fetal".

Medi de cultiu RPMI MEDIUM 1640® (Irvine Scientific)

Benzilpenicil·lina sòdica 1000000 UI (PENIBIOT "1" ®) (Normon SA)

ESTREPTOMICINA 1g (Normon SA)

Medi de cultiu CHANG D® 100 ml (Irvine Scientific)

Medi de cultiu AMNIOMED PLUS® 100 ml (Euroclone)

Fluconazol 2mg/ml (DIFLUCAN®) (Pfizer SLU)

Colchicina 10µg/ml (COLCEMID®) (Irvine Scientific)

TRYPISINE EDTA 10X SOLUTION (Irvine Scientific)

Tampó HBSS1X (HANK'S BALANCED SALT SOLUTION®) (Irvine Scientific)

Solució hipotònica per a vellositat corial i teixit fetal

Colorant Wright (Eosin-Methylene Blue dye according to Wright DC) (Panreac Quimica SAU)

1.3.1.4 Cariotip en sang perifèrica i sang de cordó

Els aparells i reactius emprats van ser els següents:

- **Aparells**

Estufa P 206® (JP Selecta SA)

Campana estèril de flux laminar AV-100® (Telstar SA)

Centrífuga B4® (Jouan)

Estufa EB 28® (Jouan)

Campana d'extracció de fums químics FL 2330® (Flores Valles SA)

Microscopi òptic Eclipse E600® o Eclipse 50i® (Nikon)

- **Reactius**

La preparació, detalls d'ús i conservació estan descrits al procediment específic PE-6502 "Cariotip en sang perifèrica i sang de cordó".

Medi de cultiu CHANG MF® 100 ml (Irvine Scientific)

Fitoheмоaglutinina Ref. 96691 (Irvine Scientific)

Colchicina 10µg/ml (COLCEMID®) (Irvine Scientific)

Solució hipotònica per a sang perifèrica

Colorant Wright (Eosin-Methylene Blue dye according to Wright DC) (Panreac Quimica SAU)

1.3.2 Cribratge prenatal d'aneuploidies

El cribratge del 1r trimestre i el del 2n trimestre es van determinar en aparells i reactius diferents segons el període estudiat:

- **Des del 1999 al desembre del 2005**

Les determinacions es van fer amb l'aparell AutoDELFIA® i Delfia® Xpress de la casa comercial PerkinElmer Inc i amb els reactius de la mateixa casa comercial per a la quantificació de la β -hCG i PAPP-A en 1r trimestre de gestació i de la β -hCG i l'AFP en 2n trimestre de gestació.

- **Des del gener del 2006 al juny del 2009**

Les determinacions es van fer amb l'aparell Immulite® 2000 de la casa comercial Siemens Inc i amb els reactius de la mateixa casa comercial per a la quantificació de la β -hCG i la PAPP-A en 1r trimestre de gestació i de la β -hCG i l'AFP en 2n trimestre de gestació.

1.4 FONTS DE CONSULTA

La consulta de dades es va fer sempre amb prèvia demanda oral i posterior permís escrit a les direccions dels diversos serveis o centres, indicant el motiu de consulta, les dades necessàries i atenent a un compromís de confidencialitat i seguretat de dades tal com indica la "Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal".

Les fonts consultades per a la recollida de dades de pacients, mostres i cariotips descrites en el punt 1.5.2 "Recollida de dades" van ser les següents:

- Registre de patologia cromosòmica prenatal del Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Dr. Josep Trueta. Període 1999-2004. Sra. Concepció Bach Vallmajor i Dr. Josep Sabrià Rius.
- Registre de patologia cromosòmica prenatal i postnatal de l'Àrea de Genètica del Laboratori Clínic ICS Girona. Període novembre del 2004-2009. Sra. Mercè Alsius Suñer i Sra. María Obon Ferrer.
- Registre de resultats del cribratge prenatal d'aneuploidies del programa informàtic SsdWlab del Laboratori Clínic ICS Girona. Període 1999-2009. Sra. M. Dolores Cabrero Olivan, Sra. Concepció Bach Vallmajor i Dr. Josep Sabrià Rius.
- Registre d'avortaments de la sala de parts del Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Dr. Josep Trueta. Període 1999-juny del 2009. Sr. Fernando Montero Muñoz i Sra. Anna Cristina Borrell Molins.
- Registre de resultats de cariotips prenats i postnats del sistema informàtic del Laboratori Clínic ICS Girona. Període 1999-2009. Dr. Carles Pascual Mostaza i Sr. Josep Manel Ramirez Malagon.
- Informes analítics impresos arxivats de cariotips prenats i postnats determinats a laboratori extern del Laboratori Clínic ICS Girona. Període 2001-2004. Dra. Rosa Núria Aleixandre Cerarols.
- Registre de resultats d'anatomia patològica del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Dr. Josep Trueta. Període 1999-2009. Sr. Miquel Casas Tarrús i Sr. Ferran Perez Bueno.
- Registre de patologia cromosòmica postnatal de l'Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) i del Centro de Investigación sobre Anomalías

Congénitas (CIAC) de l'Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. Període 1999-2009. Sr. Salvador Rodríguez Santana i Dra. M. Luisa Martínez-Frías.

- Registre del nombre de naixements del Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Dr. Josep Trueta. Període 1999-2009. Sra. Elena Álvarez Castaño.
- Consulta de dades demogràfiques de pacients als arxius informàtics del Servei d'Admissions de l'Hospital Dr. Josep Trueta. Període 1999-2009. Sra. Gloria Padura Esnarriaga.
- Consulta d'històries clíniques de pacients al Servei d'Arxius de l'Hospital Dr. Josep Trueta. Període 1999-2009. Sra. Isabel Galí Verdaguer.
- Consulta d'històries clíniques de pacients al Servei d'Arxius de l'Hospital Sant Jaume d'Olot. Període 1999-2009. Sr. Manuel De Peray Baiges.
- Consulta d'històries clíniques de pacients al Servei d'Arxius de l'Hospital de Santa Caterina. Període 1999-2009. Sra. Fina Vidal Xifra i Sra. Marisa Urcola Piñol.
- Consulta d'històries clíniques de pacients al Servei d'Arxius de l'Hospital de Figueres. Període 1999-2009. Sr. Josep Fulquet Munné.
- Consulta d'històries clíniques de pacients al Servei d'Arxius de l'Hospital de Palamós. Període 1999-2009. Sr. José Manuel Marqueta Sanchez.
- Consulta del nombre anual de cariotips demanats a centre extern al Servei de Comptabilitat de l'Hospital de Santa Caterina. Període 1999-2009. Sra. Marisa Urcola Piñol i Sra. Eva Tarrés Brugué.

1.5 DADES RECOLLIDES

Les dades que formen part d'aquest treball són dels laboratoris, dels pacients, de les mostres i dels cariotips corresponents.

1.5.1 Laboratoris que van intervenir en l'estudi

Els laboratoris que van contribuir a l'aportació de dades són de dos tipus: laboratoris de citogenètica i laboratoris clínics que gestionaven la tramitació de cariotips a laboratoris de citogenètica.

1.5.1.1 Laboratoris de citogenètica

Aquests laboratoris van aportar resultats de cariotips, dades demogràfiques i clíniques associades, i van ser els següents:

- Secció de Citogenètica i Genètica Clínica. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic de Barcelona
- Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)
- Centro de Patología Celular (CPC)
- Centre Immunològic de Catalunya (CIC)
- Reference Laboratory
- Unitat de Reproducció Humana i Diagnòstic Genètic Clínica Girona (GIROFIV)
- GENERAL LAB
- Laboratorios Echevarne
- Balaguer Center
- CERBA, SA

1.5.1.2 Laboratoris clínics

Aquests laboratoris van contribuir a l'aportació de resultats de risc bioquímic prenatal de cromosomopaties i de defectes del tub neural del 1r i 2n trimestre de gestació no determinats a l'Hospital Dr. Josep Trueta. També van contribuir a l'aportació de resultats de cariotips enviats a laboratoris de citogenètica. Van ser els següents:

- Centre d'Anàlisi Girona, SA
- Laboratori Roqueta-Esteve-Rimbau, SL

1.5.2 Recollida de dades

Les dades recollides per a cada cas fan referència al pacient, a la mostra i al cariotip i van ser les següents:

1.5.2.1 Dades referents al pacient

Les dades recollides referents al pacient són la identificació del cas, de l'ètnia, del centre de procedència i dels antecedents familiars i personals per als casos prenatals i postnatals. A més a més, per als casos prenatals es van recollir les dades addicionals de setmanes de gestació, anomalies i marcadors ecogràfics, resultat d'anatomia patològica i seguiment clínic de la cromosomopatia.

- **Identificació del cas**

És el número d'història clínica hospitalària del pacient o, en cas que no n'hi hagi, el codi d'identificació personal (CIP).

- **Raça/ètnia**

La classificació en races al si de l'espècie humana ha deixat de tenir un sentit científic rigorós, tot i que el terme raça es refereix específicament als factors morfològics distintius dels grups humans: color de pell, textura corporal, alçada, trets facials, etc. (WikiLingua.net, 2009).

Caucàsica
Magrebina
Negra
Asiàtica
Altres

El Servei Català de la Salut en la Instrucció 01/98 i el CatSalut en la Instrucció 07/2008 estableixen en l'imprès de sol·licitud del cribratge bioquímic prenatal com a classificació de les gestants per ètnies la raça blanca, la raça negra, la raça asiàtica i altra raça.

La classificació en aquest treball s'ha fet segons un patró lògic que no s'ajusta totalment a cap de les classificacions descrites a la bibliografia i que és l'emprat en la nostra rutina diària de treball i la de molts altres laboratoris.

- **Centre de procedència del pacient i titularitat del centre**

En aquest treball es recullen majoritàriament les dades de pacients de l'Hospital Dr. Josep Trueta perquè se'ls va fer el cariotip en el mateix centre o en un centre extern però a través d'aquest mateix hospital. Però també, i sobretot en casos de cariotips prenatals, es recullen dades de pacients d'altres centres de la província de Girona que van arribar a aquest hospital

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta	Pública
Hospital Comarcal Sant Jaume d'Olot	Pública-privada
Hospital Comarcal de Figueres	Pública-privada
Hospital Comarcal de Palamós	Pública-privada
Hospital de Santa Caterina	Pública
Centre de Diagnòstic Prenatal	Privada
Clínica Girona	Privada
Hospital Comarcal de Campdevànol	Pública-privada
Centre d'atenció primària	Pública
Consulta privada	Privada
Altre centre	-

per a una ILE, perquè el Trueta ha estat l'únic centre acreditat per a aquest tipus d'intervenció a la nostra província fins a l'any 2009.

- **Antecedents familiars o personals**

Taula 3.3: Antecedents familiars o personals.
Subfertilitat
Anomalies prèvies de malformació o anomalia cromosòmica
Antecedents familiars de malformació o anomalia cromosòmica
Trastorn de la conducta
Trastorn del creixement
Retard psicomotriu
Hipotonia
Retard mental
Dismòrfia
Anomalia congènita
Quimioteràpia
Prematuritat
Disgènesi gonadal
Malaltia orgànica
Altres antecedents

S'han recollit només antecedents suggestius d'estar relacionats amb patologia cromosòmica (Association for Clinical Cytogenetics).

- **Setmanes de gestació per a estudis prenatals**

L'obstetre és l'encarregat de calcular el nombre de setmanes de gestació i donar aquesta informació al laboratori, i ho pot fer de diverses maneres:

- Segons la data de l'última regla per indicació de la pacient (DUR), que va ser la dada recollida pel càlcul del risc bioquímic del 2n trimestre de gestació.
- Segons la data de l'última regla corregida per ecografia (DUR ECO).
- Segons la mesura ecogràfica de la longitud cefalocaudal (LCC), directament proporcional a l'edat gestacional. Va ser la dada recollida pel càlcul del risc bioquímic del 1r trimestre de gestació.

- **Anomalies ecogràfiques prenatales**

Taula 3.4: Anomalies ecogràfiques.
Hidropesia fetal
Higroma quístic
Anomalies facials
Anomalies de tòrax-cardio
Anomalies de la paret abdominal
Anomalies de l'aparell genitourinari
Anomalies de les extremitats i l'esquelet
Anomalies del sistema nerviós central
Polimalformació no especificada
Retard del creixement intrauterí
Polihidramni
Oligohidramni
Anhidramni
Gestació no evolutiva
Degeneració molar de la placenta
Altres anomalies ecogràfiques
Anomalies ecogràfiques absents
Es desconeix

Les anomalies ecogràfiques fetals pròpiament dites són troballes ecogràfiques de malformació fetal, algunes de les quals són suggestives del fet que el fetus estigui afectat d'una cromosomopatia. Algunes permeten la viabilitat fetal però, en tot cas, la gran majoria donen una repercussió clínica postnatal aberrant (Cicero *et al.*, 2003b i Verrotti *et al.*, 2007). La classificació de les anomalies ecogràfiques es va fer segons les indicacions de la "Clasificación internacional de las enfermedades, ICD-10".

- **Marcadors ecogràfics prenatals**

Els marcadors ecogràfics fetals de cromosomopatia no són pròpiament alteracions estructurals fetals, sinó que són signes fenotípics que s'observen més sovint en els fetus aneuploides, però que també són presents en la població sana; per tant, la detecció de marcadors indica un risc augmentat per a la gestant de ser portadora d'un fetus amb anomalia cromosòmica. Hi ha marcadors ecogràfics descrits per al 1r i 2n trimestre de

Taula 3.5: Marcadors ecogràfics.	
Del 1r trimestre de gestació	Del 2n trimestre de gestació
Translucidesa nucal augmentada	Plec nucal engruït
Anomalies del conducte venós	Artèria umbilical única
Absència o hipoplàsia de l'os nasal	Focus hiperecogènic cardíac
Regurgitació de la vàlvula tricúspide	Absència o hipoplàsia de l'os nasal
Marcadors ecogràfics absents	Hiperrefringència del budell
Altres marcadors ecogràfics	Dilatació de les pelvis renals
-	Fèmur curt
-	Quists de plexes coroides
-	Marcadors ecogràfics absents
-	Altres marcadors ecogràfics

gestació (Departament de Salut, 2008, Cicero *et al.*, 2003b, Nicolaidis, 2004a, Borrell, 2009, Shipp *et al.*, 2002, Tamsel *et al.*, 2007, Benacerraf, 2010).

• Resultats anatomopatològics prenatals

Taula 3.6: Resultats anatomopatològics.
Hidropesia
Higroma quístic
Plec nucal
Anomalies facials
Anomalies de tòrax-cardio
Anomalies de la paret abdominal
Anomalies de l'aparell geniturinari
Anomalies de les extremitats i l'esquelet
Anomalies del sistema nerviós central
Retard del creixement intrauterí
Placenta anòmala
Autòlisi
Congestió vascular generalitzada
Estat de maceració de la mostra
Mola hidatiforme
Altres anomalies
Anomalies absents
No es va cursar estudi anatomopatològic
Es desconeix

La majoria de les dades anatomopatològiques recollides de les necròpsies fetals són semblants a les dades ecogràfiques recollides, per tal de fer una avaluació de la correlació ecogràfico-anatomopatològica en un dels capítols de resultats d'aquest treball.

• Seguiment de les anomalies cromosòmiques prenatales

El seguiment de les cromosomopaties és divers atenent a la viabilitat que tinguin i a la decisió parental de continuar o no la gestació:

- La majoria de les concepcions cromosòmicament anòmales no són viables i acaben en avortaments espontanis. I si s'ha dut a terme una prova invasiva hi ha un risc afegit de pèrdua fetal després de l'extracció de la mostra d'un 0,5% aproximadament (Eisenberg *et al.*, 2002).
- Davant d'una anomalia cromosòmica detectada prenatalment hi ha la possibilitat de fer una interrupció de l'embaràs si la parella ho desitja i el Comitè d'Interrupció Voluntària de l'Embaràs de l'hospital en qüestió ho ha aprovat atenent a la llei vigent sobre despenalització de l'avortament "Ley Orgánica 10/1995 del Código Penal".
- Les anomalies cromosòmiques compatibles amb la vida poden causar alteracions fenotípiques molt diverses o poden resultar en naixements sense afectació fenotípica aparent (Gardner *et al.*, 2004 i Moreno *et al.*, 2004).

Taula 3.7: Seguiment de les anomalies cromosòmiques prenatales.
Avortament espontani
Interrupció legal de l'embaràs
Prematuritat
Naixement amb afectació fenotípica
Naixement sense afectació fenotípica

1.5.2.2 Dades referents a la mostra

La dada recollida pel que fa a la mostra és només el tipus de mostra.

- **Tipus de mostra**

Els tipus de mostra estudiats són el líquid amniòtic, la vellositat corial, el teixit fetal, la sang de cordó i la sang perifèrica.

Taula 3.8: Tipus de mostra.
Líquid amniòtic
Vellositat corial
Teixit fetal
Sang de cordó
Sang perifèrica

1.5.2.3 Dades referents al cariotip

Les dades recollides referents al cariotip són la indicació per a l'estudi, la fórmula cromosòmica, el tipus d'anomalia cromosòmica, el tipus d'herència i el sexe cromosòmic.

- **Indicació per a la determinació del cariotip**

Les indicacions per a l'estudi citogenètic prenatal o postnatal s'han recollit a partir de la guia "Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance" de l'European Cytogenetics Association.

Taula 3.9: Indicacions per a la determinació del cariotip.
En estudis prenatals
Edat materna avançada (38 anys o més)
Risc bioquímic prenatal del 1T positiu
Risc bioquímic prenatal del 2T positiu
Anomalies ecogràfiques presents
Angoixa parental
Anomalies prèvies de malformació o cromosomopatia
Antecedents familiars de malformació o cromosomopatia
Fetus afecte d'anomalia cromosòmica
Marcadors ecogràfics presents
Avortament
Indicació no informada
En estudis postnatals
Subfertilitat
Dismòrfia
Retard mental
Retard psicomotriu
Trastorn del creixement
Amenorrea (en pacient de 16 anys o més)
Fenotip suggestiu de cromosomopatia
Sospita de la síndrome del cromosoma X fràgil
Familiar afecte d'anomalia cromosòmica
Confirmació d'un diagnòstic citogenètic prenatal

- **Fórmula cromosòmica en equilibri o no de material genètic**

Un cariotip amb una fórmula cromosòmica equilibrada no té pèrdua o guany nets de material cromosòmic i generalment no produeix cap efecte fenotípic, perquè tota la informació genètica està completa. Un cariotip amb una fórmula cromosòmica desequilibrada té pèrdua o guany nets de material cromosòmic i comporta generalment una repercussió fenotípica.

Taula 3.10: Tipus de fórmula cromosòmica.
Equilibrada
Desequilibrada

- **Tipus d'anomalia cromosòmica**

Els tipus d'anomalies cromosòmiques recollides estan descrits a l'apartat 6 "Anomalies cromosòmiques: tipus i repercussions clíniques" del capítol INTRODUCCIÓ d'aquest treball.

Taula 3.11: Tipus d'anomalies cromosòmiques.
Translocació recíproca en equilibri o no
Translocació robertsoniana
Inversió
Aneuploidia autosòmica completa
Aneuploidia gonosòmica completa
Aneuploidia autosòmica en mosaic
Aneuploidia gonosòmica en mosaic
Cromosoma marcador
Deleció
Duplicació
Addició d'origen desconegut
Cromosoma recombinant
Isocromosoma
Cromosoma dicèntric
Triploidia

• Herència de la cromosomopatia

Taula 3.12: Tipus d'herència. <i>De novo</i> (no heretada)
Paterna
Materna
Desconeguda

L'herència d'una cromosomopatia pot ser paterna, materna o generada de nou en la meiosi dels gàmetes o en les primeres divisions mitòtiques del zigot.

• Sexe cromosòmic

Taula 3.13: Sexe cromosòmic.
Masculí
Femení

El sexe cromosòmic es defineix masculí si la dotació cromosòmica sexual està constituïda per un cromosoma X i un cromosoma Y, i femení si la dotació cromosòmica sexual està constituïda per dos cromosomes X.

1.6 MATERIAL INFORMÀTIC

El material informàtic emprat va ser el següent:

- Sistema informàtic del laboratori OMEGA 2000 de Roche Diagnostics SL per al registre i recollida de dades dels cariotips de l'Hospital Dr. Josep Trueta.
- Programari IKAROS® versió 5.0 (Metasystems) per a cariotipatge (annex 2).
- Programari de càlcul Ssdw 1 i 2 i SsdwLab 3 i 4, de SBP SOFT 2007 SL. En el període estudiat va servir per fer la determinació del cribratge bioquímic prenatal a les pacients de l'Hospital Dr. Josep Trueta. Per a les pacients provinents de centres privats es desconeix el programari de càlcul de risc emprat.
- Sistema SPSS versió 15.0 per a l'elaboració de la base de dades d'aquest treball i dels càlculs estadístics presentats.

1.7 ÀREA GEOGRÀFICA, POBLACIONAL I SANITÀRIA, I PERÍODE ESTUDIATS

La descripció de l'abast geogràfic, poblacional, sanitari i temporal d'aquest treball és la següent:

1.7.1 Àrea geogràfica

L'àrea geogràfica que comprèn l'estudi va ser bàsicament la província de Girona, si bé el treball inclou quatre pacients de la província de Barcelona i una de Ciudad Real que van ser atesos a la nostra província per motius diversos. I en concret i segons el tipus d'estudi les comarques estudiades van ser les següents:

- Les comarques del Gironès (en part), del Pla de l'Estany i del Ripollès en l'estudi d'anomalies cromosòmiques detectades per anàlisi citogenètica a l'Hospital Dr. Josep Trueta.
- Totes les comarques de la província de Girona (Gironès, Pla de l'Estany, Ripollès, Alt Empordà, Baix Empordà, Garrotxa i Selva) en l'estudi d'anomalies cromosòmiques detectades a través de gestants assistides per ILE a l'Hospital Dr. Josep Trueta.

1.7.2 Àrea poblacional

L'àrea poblacional estudiada la formen tots aquells pacients als quals es va detectar una anomalia cromosòmica prenatalment o postnatalment a través de l'assistència mèdica a l'Hospital Dr. Josep Trueta, que és el meu centre de treball i pertany a l'Institut Català de la Salut (ICS). L'ICS, empresa pública adscrita al Departament de Salut, és el proveïdor públic de serveis sanitaris més gran de Catalunya (CatSalut, 2010b).

1.7.3 Àrea sanitària

L'àrea sanitària és la definida pel CatSalut del Servei Català de la Salut com a "Regió Sanitària Girona", que engloba 7 comarques de la província de Girona: Alt Empordà, Baix Empordà, Garrotxa, Gironès, Pla de l'Estany, Ripollès i Selva. A la vegada cada província constitueix un sector sanitari.

Figura 3.1: Regions sanitàries del CatSalut (CatSalut, 2010a).



El CatSalut és un ens adscrit al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Té com a missió garantir una atenció sanitària de cobertura pública de qualitat a tots els ciutadans i ciutadanes de Catalunya.

El Servei Català de la Salut és l'ens públic responsable de garantir la prestació dels serveis sanitaris de cobertura pública a tots els ciutadans i ciutadanes de Catalunya. Té per objectius bàsics:

- Situar els ciutadans al centre de la gestió sanitària i de la salut.
- Garantir una atenció sanitària de qualitat.
- Assegurar la sostenibilitat del sistema sanitari i orientar el model organitzatiu cap a un sistema integral i integrat descentralitzat en base territorial.

El CatSalut compra els serveis sanitaris en funció de les necessitats de salut de la població definides pel Departament de Salut, i avalua la satisfacció de la ciutadania amb els serveis prestats. Compra aquests serveis als seus proveïdors, mitjançant els contractes en els quals

es recullen els objectius de salut i de satisfacció, i els serveis que es contracten (CatSalut, 2010a).

1.6.4 Període estudiat

El període estudiat és d'uns deu anys i mig aproximadament, que abarca des del desembre del 1998 al juny del 2009.

2. MÈTODES

Les taules i figures segueixen dues enumeracions paral·leles en cada capítol del treball encapçalades sempre pel número del capítol separat per un punt d'un número consecutiu a partir de l'1.

En aquest apartat es descriuen els següents processos:

- Les metodologies emprades per a l'obtenció de les mostres prenatales i postnatales.
- Els processos analítics emprats en mostres dels pacients de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta per a la determinació del cariotip i del cribratge bioquímic prenatal. La metodologia emprada per a l'anàlisi ecogràfica i l'anàlisi anatomopatològica s'escapa del nostre abast perquè no es tracta de la nostra especialitat, i en tot cas és la que segueixen els serveis corresponents segons protocols normalitzats.
- El tipus de tractament de dades, recollida d'informació i elaboració d'una base de dades i anàlisi de les dades.

2.1 MÈTODES EMPRATS PER A L'OBTENCIÓ DE LES MOSTRES

Els mètodes emprats per a l'obtenció de mostres per a la determinació del cariotip prenatal i postnatal van ser els següents:

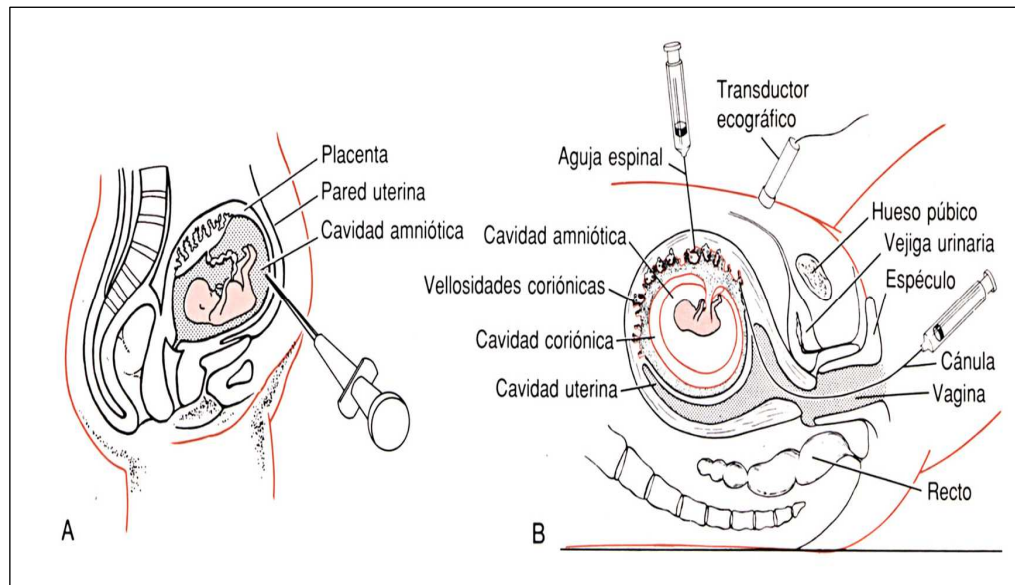
2.1.1 Mostres prenatales

Les mostres prenatales van ser obtingudes per diferents mètodes invasius o de recollida:

- L'amniocentesi és la tècnica emprada per a l'obtenció del líquid amniòtic, que es fa entre les 15 i les 18 sg. És la punció amb xeringa i agulla estèrils de la cavitat amniòtica a través de la paret abdominal i de l'úter sota control ecogràfic amb la finalitat d'extreure'n el líquid amniòtic (Gardner *et al.*, 2004).
- La biòpsia corial és la tècnica emprada per a la recollida de vellositat corial, que es practica entre les 10 i les 13 sg. Es realitza a través del canal cervical i sota control ecogràfic per secció i arrossegament amb pinces de mostra de teixit extraembrionari (Gardner *et al.*, 2004).
- L'obtenció de teixit fetal s'ha de fer al més aviat possible a partir de la mort o expulsió fetal, i ha d'arribar al laboratori abans de les 24 hores per al processament. Si la mort o expulsió fetal es dona en el primer trimestre de gestació, sovint el més pràctic és separar les vellositats corials del material expulsat. En canvi, si la mort o expulsió fetal es dona en el 2n trimestre de gestació, sovint es recull la totalitat de fetus i placenta, d'on es poden separar amb comoditat les mostres de pell, cordó umbilical, amni i vellositat corial (Rooney, 2001).
- La cordocentesi és la tècnica emprada per a l'obtenció de sang fetal per punció directa del cordó umbilical. És una metodologia que fins fa pocs anys va ser útil per fer un

diagnòstic ràpid en cas de sospita d'aneuploidia durant l'ecografia morfològica que es realitza entre les 18 i les 20 sg (Gardner *et al.*, 2004). Avui en dia, amb les noves metodologies ràpides de citogenètica molecular com la FISH i la QF-PCR es pot fer un cribratge d'aneuploidies ràpid en qualsevol altra mostra prenatal; per tant, actualment aquesta metodologia es reserva més per a estudis serològics i metabòlics que per a l'obtenció ràpida del cariotip.

Figura 3.2: Amniocentesi (A) i biòpsia corial (B) (Thompson *et al.*, 1996).



2.1.2 Mostres postnatales

Les mostres postnatales es van recollir per punció venosa amb sistema al buit, que és el mètode usat habitualment per a l'obtenció de sang perifèrica al laboratori.

2.2 PROCESSOS ANALÍTICS EMPRATS EN MOSTRES DELS PACIENTS DE L'HOSPITAL DR. JOSEP TRUETA

Els processos analítics emprats per a la determinació del cariotip i del cribratge bioquímic prenatal es descriuen a continuació.

2.2.1 Per a la determinació del cariotip

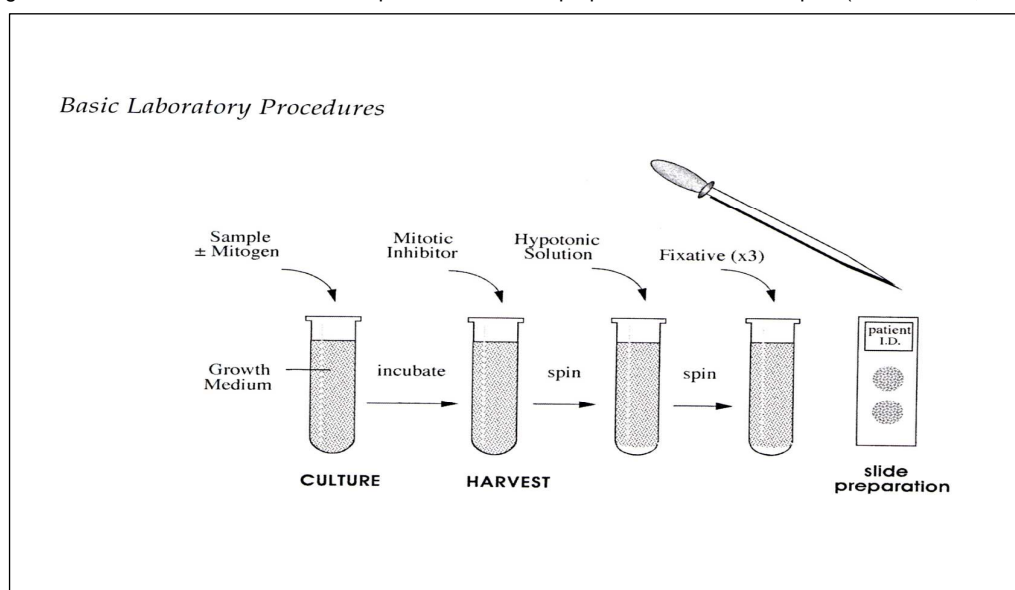
La humitat i la temperatura ambientals influeixen molt en l'assecat i la conseqüent qualitat de les preparacions cromosòmiques. Tot i el treball en condicions aparentment òptimes *in vitro* (25 °C de temperatura i 50% d'humitat relativa segons Spurbeck *et al.*), no sempre es pot assegurar la qualitat de bandeig cromosòmic de la mostra a analitzar. Per tant, segons l'època de l'any i les condicions d'humitat i temperatura locals de cada centre, sovint cal anar variant les condicions en les metodologies citogenètiques per assolir uns valors d'humitat i temperatura al màxim d'òptims possible (Spurbeck *et al.*, 1996, Henegariu *et al.*, 2001). És per això que tot i haver-hi unes guies de recomanació per als processos tècnics citogenètics, que al nostre centre són les del "Human Cytogenetics Constitutional Analysis" de Rooney (2001), cada laboratori acaba definint els seus propis processos. Els processos analítics detallats i els tipus d'anàlisi microscòpica estan descrits, doncs, en els procediments

específics analítics corresponents del sistema de qualitat ISO 9001:2000 implementat al nostre laboratori, i que formen part de l'annex 2 d'aquest treball.

El tractament de la mostra per a l'obtenció de les preparacions cromosòmiques es basa en termes generals en els següents processos consecutius:

1. L'addició d'un inhibidor mitòtic al cultiu cel·lular durant un temps variable per aturar el cicle cel·lular en metafase.
2. El tractament del cultiu amb una solució hipotònica per augmentar el volum intracel·lular i així permetre l'expansió dels cromosomes.
3. El tractament del cultiu amb una solució fixadora per desnaturalitzar el material proteic dels cromosomes i així immobilitzar-lo.
4. La tinció de les extensions cromosòmiques per poder visualitzar el bandeig específic de cada cromosoma.

Figura 3.3: Tractament del cultiu cel·lular per a l'obtenció de preparacions cromosòmiques (Gersen *et al.*, 2005).



L'anàlisi microscòpica i la interpretació del cariotip s'han fet seguint les directrius de les guies de l'Association for Clinical Cytogenetics i de l'European Cytogenetics Association. Estan descrits també en els procediments analítics corresponents que s'inclouen a l'annex 2 d'aquest treball.

En el període estudiat i per als pacients que no s'ha fet el cariotip a l'Hospital Dr. Josep Trueta es desconeix el procés analític emprat.

Les especificitats dels processos analítics pels diferents tipus de mostra són les següents:

2.2.1.1 Cariotip en líquid amniòtic

El procés analític per a la determinació del cariotip en LA està descrit en els següents procediments específics analítics (annex 2):

PE-6503-1 Sembra de LA per cultiu cel·lular

PE-6503-2 Cultiu cel·lular de LA

PE-6503-3 Processat de LA per a cariotip

PE-6503-4 Subcultiu de LA per a cariotip

El tipus de cultiu utilitzat al nostre laboratori és el cultiu tripsinitzat o per suspensió en flascó (*flask method*). En aquest tipus de cultiu les cèl·lules cultivades es desenganxen amb un tractament amb tripsina i es processen per a l'obtenció dels cromosomes. Per tant, les colònies originals es mesclen, i s'estima que un 60% de les cèl·lules analitzades en l'estudi estàndard del cariotip pertanyen a colònies d'amniòcits diferents (Hsu *et al.*, 1992).

2.2.1.2 Cariotip en vellositat corial

Per a una bona fiabilitat del resultat del cariotip en VC és important netejar la mostra de possibles restes de decídua materna, coàguls i restes de moc cervical.

Per tal d'assegurar de no obviar un possible mosaic cromosòmic confinat a placenta es recomana fer un doble cultiu curt i llarg de la mostra. En el cultiu curt s'analitzen les metafases espontànies del trofoblast de la VC. L'estudi de les metafases espontànies de la mostra assegura l'anàlisi de cèl·lules d'origen fetal, perquè la decídua materna que forma part també de la placenta és poc regenerativa i no té metafases espontànies. El cultiu curt permet entregar un informe analític en uns 3-5 dies des de la recepció de la mostra. El trofoblast, però, és la part més externa de la VC, que resulta de múltiples divisions mitòtiques i que, per tant, està més subjecte a patir errors de repartiment dels cromosomes en les cèl·lules filles que es van originant. És per aquest motiu que es fa sovint també un cultiu llarg de la mostra, en el qual s'analitzen les metafases fruit del cultiu cel·lular del mesoderma de la VC, teixit intern embriològicament més proper al fetus i que dona una resolució cromosòmica major al cultiu curt o semidirecte (Gardner *et al.*, 2004).

El procés analític per a la determinació del cariotip en VC està descrit en els següents procediments específics analítics (annex 2):

PE-6505 Cariotip en biòpsia corial per cultiu curt

PE-6506 Cariotip en biòpsia corial per cultiu llarg

2.2.1.3 Cariotip en teixit fetal

El cariotip en teixit fetal s'obté generalment al nostre centre a través d'un doble cultiu per explants i per digestió enzimàtica, amb la finalitat d'assegurar l'obtenció de metafases en TF. El TF sol donar poc rendiment en cultiu cel·lular perquè fàcilment pot arribar contaminat bacteriològicament al laboratori a causa del seu pas pel canal del part i la posterior manipulació humana una vegada feta l'expulsió.

La mostra es neteja en condicions estèrils de coàguls (i de decídua materna si se separa la vellositat corial de les restes ovulars aportades) i es renta amb medi de cultiu bàsic RPMI®.

Es trosseja amb ajuda d'unes puntes de bisturí.

El procés analític per a la determinació del cariotip en teixit fetal està descrit en el següent procediment específic analític (annex 2):

PE-6504 Cariotip en teixit fetal

2.2.1.4 Cariotip en sang perifèrica i sang de cordó

Per a l'obtenció del cariotip en SP i SC se sembren 800 µl o 500 µl de sang respectivament en medi de cultiu amb fitohemoaglutinina, tenint en compte que la SC té un recompte leucocitari major a la SP i, per tant, la quantitat de mostra necessària per al cultiu cel·lular és menor.

El procés analític per a la determinació del cariotip en SP i en SC està descrit en el següent procediment específic analític (annex 2):

PE-6502 Cultiu cel·lular en sang perifèrica i sang de cordó

2.2.2 Per a la determinació del cribratge prenatal d'aneuploidies

La determinació del cribratge bioquímic prenatal per a totes les pacients provinents de centres públics es va fer a l'Hospital Dr. Josep Trueta com a centre de referència a la província en aquesta determinació.

El 1995 es va començar a implantar al nostre centre i de forma pionera a la província el cribratge del 1r trimestre de gestació, que s'ha determinat només a les pacients ateses a l'Hospital Dr. Josep Trueta des del 1995 fins al juny del 2009, moment en el qual es va anar estenent a totes les pacients de centres públics o públics-privats de la província segons indicació de la Instrucció 07/2008 del CatSalut (Servei Català de la Salut, 2008). Les determinacions fetes van ser les de la fracció lliure de la β -hCG i de la PAPP-A. Per tant, els resultats corresponen al cribratge del 2n trimestre de gestació per a les pacients que no eren ateses directament a l'Hospital Dr. Josep Trueta, sinó a d'altres centres de la província. Les determinacions fetes van ser en aquest cas les de la fracció lliure de la β -hCG i de l'AFP. Es desconeixen les metodologies emprades per a la determinació del cribratge bioquímic prenatal de les pacients que no pertanyen a l'Hospital Dr. Josep Trueta.

La determinació del cribratge bioquímic prenatal es fa a partir d'unes determinacions bioquímiques de constituents proteics i hormonals i un posterior càlcul del risc a partir dels resultats bioquímics obtinguts i determinades dades pròpies de cada pacient (com l'edat materna, l'ètnia, l'hàbit tabàquic, l'afectació per diabetis, etc.).

En el període estudiat i tal com indicava la Instrucció 01/98 del SCS, es va considerar que el risc de portar un fetus amb T21 o T18 era baix quan el resultat del risc era inferior a 1/270 en el moment del cribratge. Per contra, es considerava que el risc de portar un fetus amb T21 o T18 era alt quan el risc era igual o superior a 1/270 en el moment del cribratge. Amb la Instrucció 07/2008 del CatSalut el punt de tall es va augmentar a 1/250; per tant, la valoració de les dades de cribratge del 2009 es va fer segons aquest últim criteri. Les medianes poblacionals utilitzades per al càlcul del risc van ser les pròpies del laboratori calculades en la població atesa i amb un mínim de 100 gestants per a cada setmana gestacional.

Els mètodes analítics i el programari de càlcul emprats van els següents:

2.2.2.1 Mètodes analítics

Les metodologies emprades per a les pacients ateses al nostre hospital han variat en el temps a causa de les estratègies de gestió de la direcció del laboratori clínic, que han implicat treballar amb cases comercials diferents.

- **Immunoassaig de fluorimetria a temps resolt**

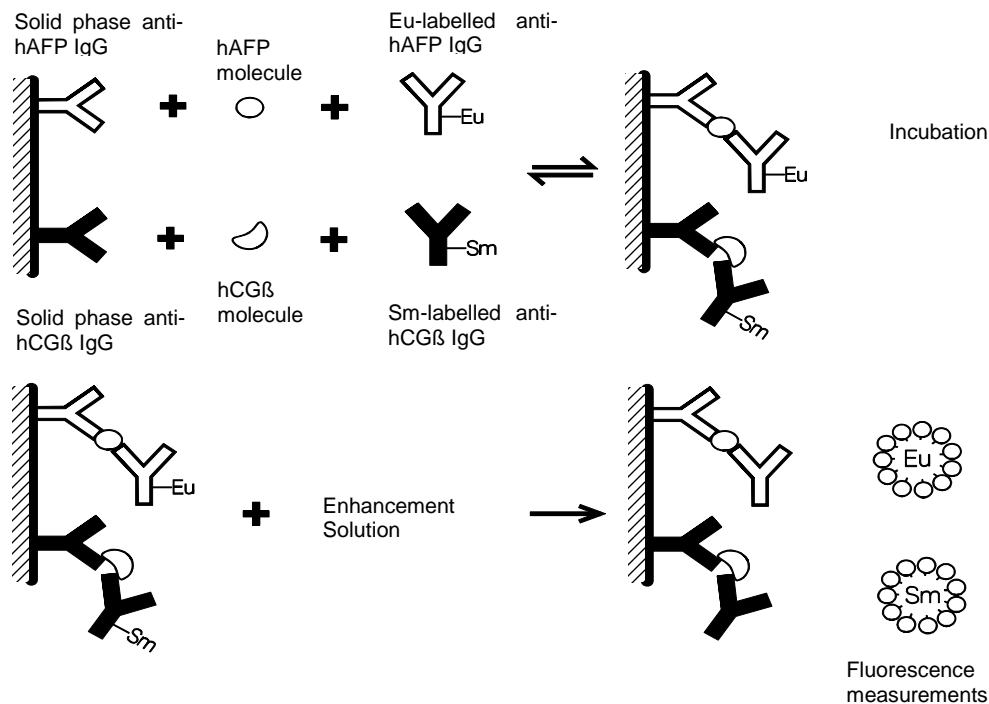
L'immunoassaig de fluorimetria a temps resolt comercialitzat per la casa comercial Perkin-Elmer Inc va ser el mètode emprat des del 1995 fins al desembre del 2005.

El mètode és un assaig de fluorescència de dues passes en fase sòlida. Es basa en una tècnica directa de sandvitx en la qual dos anticossos monoclonals (derivats de ratolí) són específics i es van a unir a dos antígens diferents de l'anàlit en qüestió.

En l'assaig, els calibradors, els controls i les mostres biològiques que contenen l'anàlit es fan reaccionar simultàniament amb els anticossos monoclonals immobilitzats i amb dos altres anticossos monoclonals marcats amb europi o samari (segons l'anàlit a determinar) específics per a altres antígens diferents. Després d'una incubació de la mescla i d'un rentat per eliminar els anticossos marcats no units a l'anàlit, un inductor dissocia els ions d'europi dels anticossos marcats en una solució en què aquests ions formen amb els components d'aquesta solució uns quelats altament fluorescents. La intensitat de fluorescència produïda en cada mostra és directament proporcional a la concentració de

l'anàlit. La concentració d'anàlit s'obté a partir d'una corba de calibratge (DELFI[®] Xpress hAFP kit, 2008, DELFI[®] Xpress hCG β kit, 2008, DELFI[®] Xpress PAPP-A kit, 2008).

Figura 3.4: Determinació de la β -hCG per immunoassaig de fluorescència a temps resolt (Perkin-Elmer[®]) (DELFI[®] Xpress, 2008).



- **Immunoassaig de quimioluminescència**

L'immunoassaig de quimioluminescència comercialitzat per la casa comercial Siemens Inc va ser el mètode emprat des del gener del 2006 al juny del 2009. El mètode és un assaig de quimioluminescència de dues passes en fase sòlida. La fase sòlida de poliestirè està unida a anticossos monoclonals específics de l'anàlit.

En l'assaig, els calibradors, els controls i les mostres biològiques que contenen l'anàlit es fan reaccionar simultàniament amb els anticossos monoclonals immobilitzats i amb un altre anticòs policlonal marcat amb l'enzim fosfatasa alcalina i específic per a altres antígens diferents. Després d'una incubació de la mescla i d'un rentat per eliminar els anticossos marcats no units a l'anàlit, s'afegeix un substrat, un èster fosfat d'adamantí dioxetà, que reacciona per hidròlisi amb la fosfatasa alcalina, i en resulta un producte que emet llum. El grau d'emissió de llum produïda en cada mostra és directament proporcional a la concentració de l'anàlit. La concentració d'anàlit s'obté a partir d'una corba de calibratge (Immulate 2000[®] AFP, 2001, Immulate 2000[®] HCG, 2001, Immulate 2000[®] PAPP-A, 2001).

2.2.2.2 Mètode de càlcul

Per fer el càlcul del risc que la gestant sigui portadora d'un fetus afecte de trisomia i/o defecte del tub neural (DTN) el programari (Ssdw 1 i 2 i SsdwLab 3 i 4) utilitza el mètode descrit per Palomaki GE i Haddow JE el 1987, usant els càlculs matemàtics de la distribució normal (gaussiana) multivariant publicats per Reynolds TM i Penney MD el 1990. El programa estima els riscos individuals de T21 i T18 per a cada marcador bioquímic individual

(combinat amb l'edat materna) i per a les diferents combinacions de marcadors d'un i altre tipus (Software de Cribado Prenatal-SBP, 2010).

Per a les pacients provinents de centres privats es desconeix el mètode de càlcul de risc emprat.

2.3 DADES

El projecte d'aquest treball va passar l'avaluació i l'aprovació per part del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta amb data de 03/05/2010.

A continuació s'exposa el tractament de les dades, l'elaboració d'una base de dades i recollida d'informació i els tipus d'anàlisis emprades.

2.3.1 Tractament de les dades

Les dades dels pacients han estat tractades atenent a la "Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal" en els articles 6, 8, 9, i 10, que tracten del consentiment informat de les dades, l'ús de dades sanitàries per part dels professionals de la salut, la seguretat i la confidencialitat d'aquestes dades.

- L'article 6 "Consentimiento del afectado" exposa en el punt 2:

"El consentimiento al que se refiere el artículo podrá ser revocado cuando exista causa justificada para ello y no se le atribuyan efectos retroactivos."

En aquest estudi es va fer una recollida retrospectiva de dades sense previ consentiment dels pacients, perquè en cap cas no s'atribuiran efectes retroactius cap a ells.

- L'article 8 "Datos relativos a la salud" exposa:

"Sin perjuicio de lo que dispone en el artículo 11 respecto de la cesión, las instituciones y los centros sanitarios públicos y privados y los profesionales correspondientes podrán proceder al tratamiento de los datos de carácter personal relativos a la salud de las personas que a ellos acudan o hayan de ser tratados en los mismos, de acuerdo con lo dispuesto en la legislación estatal o autonómica sobre sanidad".

Les dades recollides en aquest estudi són fruit en gran part de l'activitat assistencial pròpia diària del Laboratori Clínic ICS Girona i de l'activitat assistencial en altres centres sanitaris de la província de Girona.

- L'article 9 "Seguridad de datos" en els punts 1 i 2 exposa:

1- "El responsable del fichero, y, en su caso, el encargado del tratamiento deberán adoptar las medidas de índole técnica y organizativas necesarias que garanticen la seguridad de los datos de carácter personal y eviten su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, habida cuenta del estado de la tecnología, la naturaleza de los datos almacenados y los riesgos a que están expuestos, ya provengan de la acción humana o del medio físico o natural."

2- "No se registrarán datos de carácter personal en ficheros que no reúnan las condiciones que se determinen por vía reglamentaria con respeto a su integridad y seguridad, ya las de los centros de tratamiento, locales, equipos, sistemas y programas."

- L'article 10 "Deber de secreto" exposa:

"El responsable del fichero y quienes intervengan en cualquier fase del tratamiento de los datos de carácter personal están obligados al secreto profesional respecto de los mismos y al deber de guardarlos, obligaciones que subsistirán aun después de finalizar sus relaciones con el titular del fichero o, en su caso, con el responsable del mismo."

Respecte dels articles 9 i 10 la sotassignat d'aquest treball es compromet a rebre i guardar tota la informació de forma confidencial, a utilitzar la informació recollida únicament per

als propòsits i objectius delimitats en aquest projecte, i a no utilitzar la informació facilitada o part d'aquesta en benefici propi o de tercers.

2.3.2 Elaboració d'una base de dades i recollida d'informació

Les dades recollides de les diferents fonts de consulta per a cada cas (apartat 1.4 FONTS DE CONSULTA) s'han introduït manualment en un formulari preconfigurat en el programa informàtic SPSS versió 15.0 per part del Dr. Marc Saez Zafra (Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut, GRECS) de la UdG. A partir d'aquí s'ha elaborat una doble base de dades (apartat 1.1.2 Anonimització dels pacients) de la qual s'han extret els diferents indicadors estadístics.

2.3.3 Anàlisi de dades

En l'anàlisi de les dades cal tenir en compte que algunes d'elles són incompletes perquè no existeixen o bé no s'han localitzat. Per tant, de vegades la valoració de resultats no es correspon del tot amb el nombre total de casos registrats.

A continuació s'exposa el càlcul del nombre de pacients necessaris per a l'anàlisi estadística i els mètodes d'anàlisi estadística.

2.3.3.1 Càlcul del nombre de pacients necessaris per a l'anàlisi estadística

Amb una prevalença esperada de T21 en absència de diagnòstic prenatal al voltant del 3 per mil (Registre de defectes congènits de la ciutat de Barcelona, 1992-1995 i Soler *et al.*, 2006), una alfa del 0,05 i una potència del 80%, amb un mostreig de 273 pacients i per a una n finita, l'error mostral calculat és menor al 2%. La prevalença escollida ha estat la de l'àrea de la ciutat de Barcelona com a dada poblacional més propera publicada per una font oficial, en aquest cas la del "Registre de defectes congènits de la ciutat de Barcelona" (REDCB).

2.3.3.2 Mètodes d'anàlisi estadística

S'ha fet una anàlisi descriptiva utilitzant els estadístics depenent del tipus de variable (qualitativa o quantitativa). En el cas de les variables qualitatives s'han contrastat les diferències de proporcions utilitzant un contrast no paramètric (ji-quadrat de Pearson, en tot cas corregit quan les freqüències esperades han estat menors al 5%). En el cas de les variables quantitatives s'han contrastat les diferències de mitjanes mitjançant tests paramètrics (t d'Student i ANOVA). S'ha treballat en un nivell de confiança del 95% i les diferències s'han considerat significatives quan la p ha estat menor al 5%.

IV. RESULTATS

La presentació dels resultats es fa en diferents apartats que es corresponen amb els objectius del treball descrits al capítol II. OBJECTIUS:

- Anàlisi dels indicadors de l'ús del diagnòstic citogenètic a l'àrea geogràfica i en el període estudiats
- Anàlisi de diversos indicadors de les anomalies cromosòmiques
- Valoració qualitativa i quantitativa de les anomalies cromosòmiques
- Anàlisi de les dades ecogràfiques corresponents a les aneuploïdies autosòmiques prenatales i correlació entre les dades ecogràfiques i anatomopatològiques en les anomalies cromosòmiques prenatales
- Anàlisi del cribratge prenatal d'aneuploïdies
- Estudis de comparació dels resultats obtinguts

A causa del buit en algunes dades no localitzades o no informades referents al pacient, mostra o cariotip, s'observarà periòdicament que el recompte total de les taules no es correspon del tot amb l'esperat, perquè els càlculs es van fer a partir del nombre de dades a l'abast.

En les diferents taules exposades es remarquen en negreta aquelles dades que interessa destacar.

Les figures en relació amb l'àrea prenatal estan marcades de color rosa, les de l'àrea postnatal de color verd i les comunes a les dues àrees, blau cel.

Les abreviacions es descriuen la primera vegada que apareixen en el capítol i després s'utilitzen en forma abreviada totes les vegades que tornen a presentar-se.

1. ANÀLISI DELS INDICADORS DE L'ÚS DEL DIAGNÒSTIC CITOGENÈTIC A L'ÀREA GEOGRÀFICA I EN EL PERÍODE ESTUDIATS

En aquest apartat s'estudien els següents indicadors del diagnòstic citogenètic:

- Taxa d'utilització
- Procedència de les peticions analítiques dels cariotips
- Tipus de mostra analitzada
- Tipus d'indicacions per a l'estudi citogenètic

Els cariotips prenatals i postnatales determinats en el període 1999-2009 es van quantificar per any de petició analítica, i les dades del gener al juny del 2009 (que és quan es va acabar la recollida de dades) es van extrapolar fins al desembre multiplicant-les per dos per tal de poder fer una estimació anual.

1.1 TAXA D'UTILITZACIÓ DEL DIAGNÒSTIC CITOGENÈTIC

S'ha fet el càlcul de la taxa d'utilització del diagnòstic citogenètic pel diagnòstic prenatal i postnatal.

1.1.1 Taxa d'utilització del diagnòstic prenatal

La taxa d'utilització del diagnòstic prenatal s'ha calculat per a les mostres de líquid amniòtic, vellositat corial, teixit fetal i mostres prenatales totals. No s'ha fet aquest càlcul per als cariotips en sang de cordó perquè la quantitat de cordocentesis fetes va ser anecdòtica.

Cal tenir en compte que les dades calculades poden no ser del tot exactes a causa dels següents fets:

- El nombre de naixements anuals no preveu les pèrdues fetals després de l'extracció de la mostra a les quals s'ha pogut fer la determinació del cariotip prenatal.
- Els cariotips prenatales determinats no sempre es corresponen amb l'any de naixement.

El càlcul de la taxa s'ha fet a partir del nombre anual de naixements i de cariotips prenatales per mostra i totals determinats a la província de Girona en el període estudiat. El nombre anual de naixements es va obtenir a partir de les dades de l'IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya. Naixements. Per sexe.) (taula 4.1).

Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Nascuts vius	5.253	5.777	5.867	6.188	7.002	7.440	7.649	8.430	8.391	9.326	8.919

No va ser possible obtenir el nombre de cariotips prenatales del Centre de Genètica de Girona.

1.1.1.1 Taxa per als cariotips en líquid amniòtic

La taula 4.2 presenta el nombre anual i total de cariotips en líquid amniòtic (LA) per centre i a tota la província en el període estudiat:

- El total de cariotips fetes va ser de 12.500.
- Els centres que van fer més determinacions van ser la Clínica Girona (n=4.761) i l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (n=2.313).

- Atenent a la Instrucció 07/2008 del Servei Català de la Salut, el nombre anual de cariotips en LA va disminuir a partir del 2009; en concret, l'Hospital Dr. Josep Trueta va determinar 112 cariotips el 2010 i 111 cariotips el 2011.
- No es va poder determinar el nombre de cariotips anuals en LA demanats pels hospitals d'Olot i de Palamós l'any 1999, ni tampoc els demanats per la Clínica Bofill entre els anys 1999 i 2002, ambdós inclosos.

Centre/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
C Girona	335	318	345	462	437	438	449	484	473	468	552	4.761
H Olot	-	50	45	46	47	47	58	66	61	70	58	548
H Trueta	130	212	230	252	240	238	218	200	213	177	203	2.313
H Figueres	71	96	125	167	155	133	151	119	152	120	138	1.427
H Sta Cat	95	79	93	118	116	126	132	136	149	167	153	1.364
H Palamós	-	76	76	105	147	122	143	140	151	104	72	1.136
C Bofill	-	-	-	-	7	62	156	190	168	180	188	951
Total	631	831	914	1.150	1.149	1.166	1.307	1.335	1.367	1.286	1.364	12.500

La taxa d'utilització del cariotip en LA va augmentar progressivament des d'un 12% l'any 1999 fins a un 18,6% l'any 2002, i després va anar oscil·lant al voltant del 15% (taula 4.3).

Taxa/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Taxa LA (%)	12	14,4	15,6	18,6	16,4	15,7	17,08	15,83	16,29	13,79	15,3

1.1.1.2 Taxa per als cariotips en vellositat corial

La taula 4.4 presenta el nombre anual i total de cariotips en vellositat corial (VC) per centre i a tota la província en el període estudiat:

- El total de cariotips fets va ser de 1.773.
- El centre que va fer més determinacions va ser la Clínica Girona (n=1.144).
- Els únics centres que van fer biòpsies corials de forma periòdica van ser la Clínica Girona i l'Hospital de Figueres. No va ser possible localitzar el nombre de determinacions fetes per l'Hospital de Santa Caterina l'any 2000. L'Hospital Dr. Josep Trueta va incorporar la biòpsia corial l'any 2005 i l'Hospital de Palamós, l'any 2009. L'Hospital d'Olot no va utilitzar aquesta metodologia en el període estudiat.
- Atenent a la Instrucció 07/2008 del Servei Català de la Salut, el nombre anual de cariotips en VC va disminuir a partir del 2009; en concret, l'Hospital Dr. Josep Trueta va determinar 40 cariotips el 2010 i 42 cariotips el 2011.

Centre/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
C Girona	71	93	91	76	136	109	136	123	92	103	114	1.144
H Olot	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H Trueta	0	0	0	0	0	0	5	4	38	39	66	152
H Figueres	6	18	9	27	33	28	23	27	25	23	38	257
H Sta Cat	9	-	6	4	3	4	7	16	34	27	32	142
H Palamós	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	76
C Bofill	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	2	2
Total	86	111	106	107	172	141	171	170	189	192	328	1.773

La taxa d'utilització del cariotip en VC va augmentar d'un 1,64% l'any 1999 fins a un 3,64% el 2009, coincidint amb la tendència progressiva a fer el diagnòstic prenatal en primer trimestre de gestació com a metodologia més precoç (taula 4.5).

Taula 4.5: Taxa d'utilització del diagnòstic citogenètic prenatal en VC a la província de Girona en el període estudiat.											
Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Taxa VC (%)	1,64	1,92	1,80	1,73	2,46	1,89	2,23	2,01	2,25	2,06	3,64

1.1.1.3 Taxa per als cariotips en teixit fetal

La taula 4.6 presenta el nombre anual i total de cariotips en teixit fetal (TF) per centre i a tota la província en el període estudiat:

- El total de cariotips fets va ser de 533.
- El centre que va fer més determinacions va ser la Clínica Girona (n=333).
- L'Hospital de Figueres i la Clínica Bofill no van fer peticions de cariotips en TF en tot el període, i l'Hospital d'Olot va començar a peticionar a partir del 2009.

Taula 4.6: Nombre anual de cariotips en TF a la província de Girona en el període estudiat.												
Centre/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
C Girona	5	4	6	16	48	51	48	40	42	35	38	333
H Olot	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
H Trueta	1	2	2	3	2	3	3	0	5	6	12	39
H Figueres	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H Sta Cat	-	-	0	0	1	3	2	4	3	4	4	21
H Palamós	-	2	2	2	2	6	19	30	30	11	34	138
C Bofill	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	6	8	10	21	53	63	72	74	80	56	90	533

La taxa d'utilització va augmentar des d'un 0,11% el 1999 fins a un 1% el 2009, i es va arribar a multiplicar per 10 al llarg del període estudiat (taula 4.7).

Taula 4.7: Taxa d'utilització del diagnòstic citogenètic prenatal en TF a la província de Girona en el període estudiat.											
Taxa/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Taxa TF (%)	0,11	0,14	0,17	0,34	0,76	0,85	0,94	0,88	0,95	0,60	1

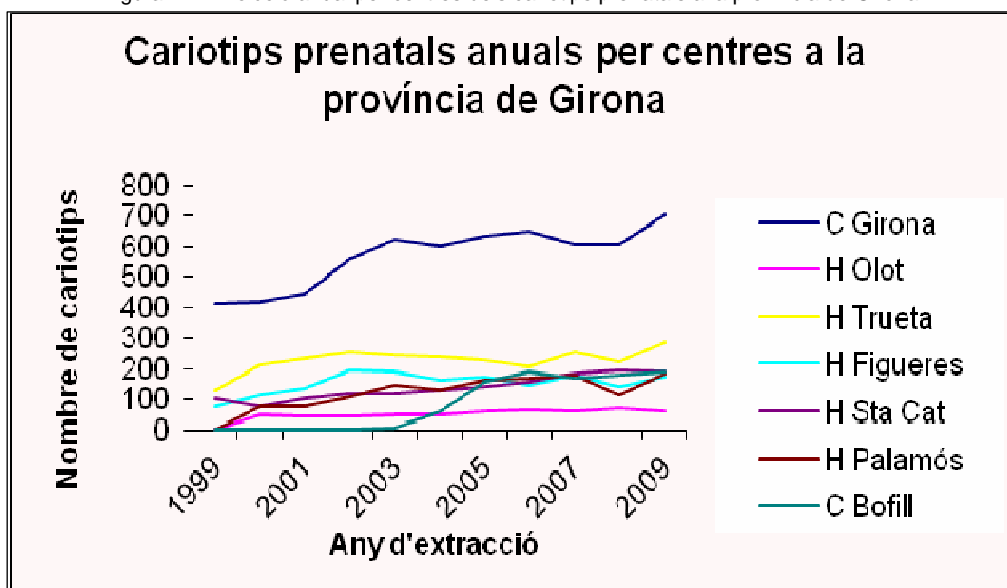
1.1.1.4 Taxa per als cariotips prenatals totals

La taula 4.8 presenta el nombre anual i total de cariotips prenatals per centre i a tota la província en el període estudiat:

- El nombre de cariotips prenatals anuals va augmentar progressivament en el temps des d'uns 724 cariotips l'any 1999 fins a 1.786 cariotips l'any 2009, i el nombre de determinacions de cariotips prenatals totals va ser de 14.824 (figura 1.1).
- Els centres que van fer més peticions citogenètiques prenatals van ser la Clínica Girona (n=6.247), l'Hospital Dr. Josep Trueta (n=2.509) i l'Hospital de Figueres (n=1.684).

Taula 4.8: Nombre anual de cariotips prenatals a la província de Girona en el període estudiat.												
Centre/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
C Girona	412	415	442	557	622	599	635	648	607	606	704	6.247
H Olot	-	50	45	46	47	47	58	66	61	70	60	550
H Trueta	131	214	232	255	242	241	226	204	256	223	285	2.509
H Figueres	77	114	134	194	188	161	174	146	177	143	176	1.684
H Sta Cat	104	79	102	122	121	133	141	156	186	198	189	1.531
H Palamós	-	78	78	107	149	128	162	170	181	115	182	1.350
C Bofill	-	-	-	-	7	62	156	190	168	180	190	953
Total	724	950	1.033	1.281	1.376	1.371	1.552	1.580	1.636	1.535	1.786	14.824

Figura 4.1: Evolució anual per centres dels cariotips prenats a la província de Girona.



La taxa d'utilització del diagnòstic prenatal (DP) va augmentar progressivament des d'un 13,8% l'any 1999 fins a un 20,7% l'any 2002, i es va mantenir al voltant d'aquesta última xifra amb poques oscil·lacions (taula 4.9).

Taxa/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Taxa DP (%)	13,8	16,4	17,6	20,7	19,6	18,4	20,3	18,7	19,5	16,5	19,8

1.1.2 Taxa d'utilització del diagnòstic postnatal

El càlcul de la taxa s'ha fet a partir del nombre anual d'habitants empadronats i del nombre de cariotips postnatsals determinats a la província de Girona en el període estudiat.

El nombre anual d'habitants a la província de Girona es va obtenir a partir de les dades del padró municipal de l'IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya. Població. Províncies.) (taula 4.10).

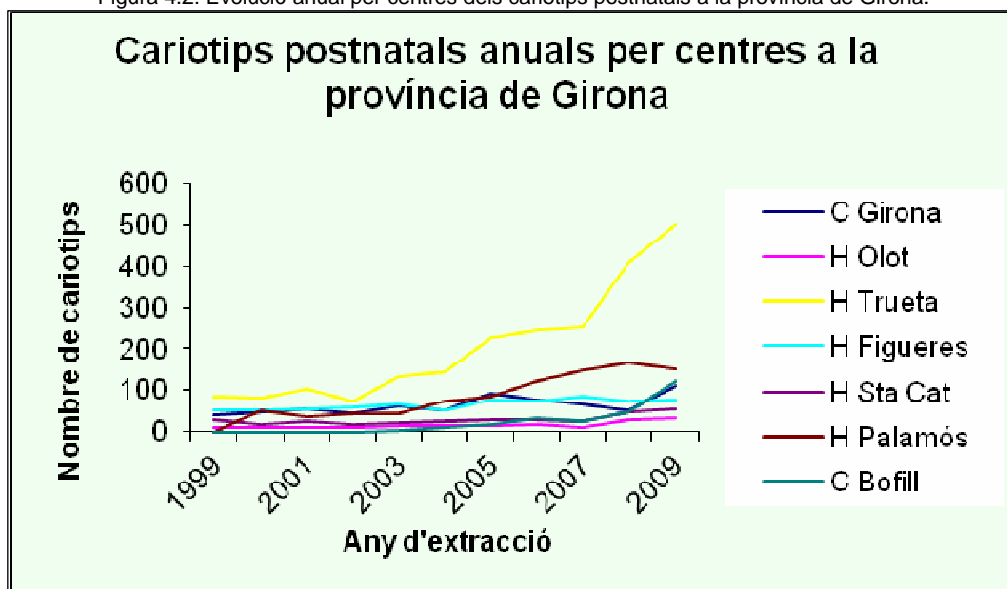
Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
N	554.632	565.599	579.650	598.112	619.692	636.198	664.506	687.331	706.185	731.864	747.782

A la taula 4.11 es presenten el nombre anual i total de cariotips postnatsals:

- Els cariotips en sang perifèrica (SP) per metodologia convencional i per alta resolució es van comptabilitzar junts, i es van registrar un total de 5.320 cariotips totals (taula 1.11 i figura 1.2). No es van poder localitzar les dades quantitatives de cariotips de l'any 1999 de l'Hospital de Palamós ni dels anys 1999, 2000, 2001 i 2002 de la Clínica Bofill, perquè aquests centres no en tenien cap registre. Tampoc va ser possible obtenir el nombre de cariotips postnatsals del Centre de Genètica de Girona.
- Els centres que van fer més peticions citogenètiques postnatsals van ser en primer lloc l'Hospital Dr. Josep Trueta i en segon lloc l'Hospital de Palamós.

Centre/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
C Girona	38	48	55	44	61	51	92	78	64	51	112	694
H Olot	8	10	10	11	13	12	15	16	11	28	32	166
H Trueta	86	80	102	73	133	142	226	244	253	408	502	2.249
H Figueres	49	51	56	58	65	50	75	74	83	74	76	711
H Sta Cat	29	16	26	17	22	25	28	30	26	47	54	320
H Palamós	-	51	37	42	45	74	86	123	147	166	152	923
C Bofill	-	-	-	-	2	8	18	33	26	48	122	257
Total	210	256	286	245	341	362	540	598	610	822	1.050	5.320

Figura 4.2: Evolució anual per centres dels cariotips postnats a la província de Girona.



La taxa d'utilització del diagnòstic citogenètic postnatal es va triplicar aproximadament en els 10 anys estudiats, i va augmentar de 0,04% l'any 1999 a 0,14% l'any 2009 (taula 4.12).

Taxa/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Taxa SP %	0,04	0,045	0,049	0,041	0,055	0,057	0,08	0,09	0,086	0,11	0,14

1.2 PROCEDÈNCIA DE LES PETICIONS ANALÍTIQUES DELS CARIOTIPS

La procedència pública o privada de les peticions analítiques dels cariotips es va analitzar pels cariotips prenats i postnats.

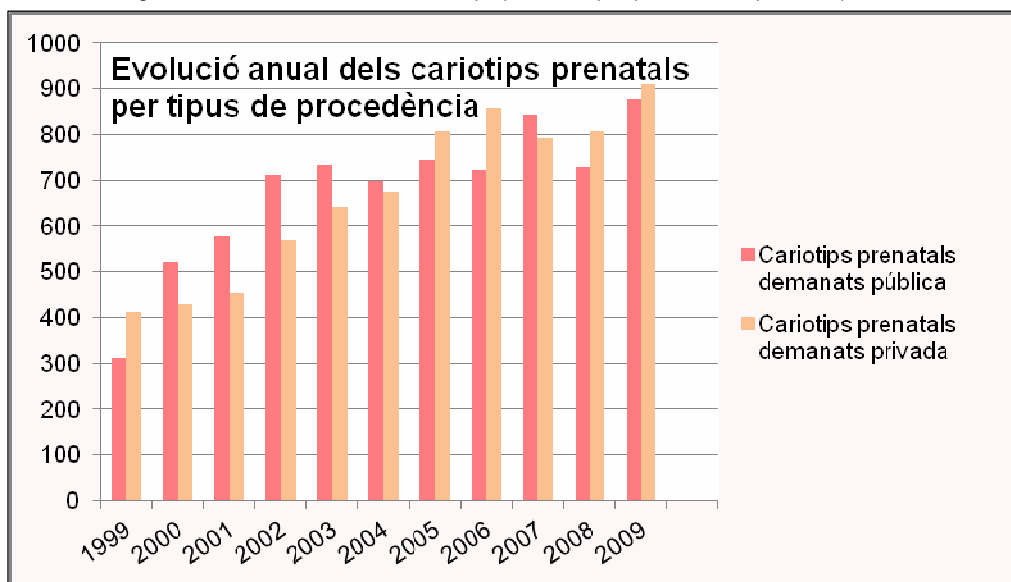
1.2.1 Procedència de les peticions analítiques prenats

En el període estudiat es van determinar un total de 7.471 cariotips de procedència pública i 7.353 cariotips de procedència privada (taula 4.13 i figura 4.3). De les dades presentades cal destacar el següent:

- El nombre total de cariotips de referència pública i privada és semblant.
- L'evolució de la demanda de cariotips augmenta de forma progressiva i paral·lela atenent a la referència pública o privada.
- Les peticions analítiques de procedència privada eren majoritàriament procedents de la Clínica Girona i de la Clínica Bofill.

Taula 4.13: Nombre anual de peticions analítiques de cariotips prenatals de procedència pública i privada.												
Procedència/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
Pública	312	521	578	711	734	697	745	724	844	729	876	7.471
Privada	412	429	455	570	642	674	807	856	792	806	910	7.353

Figura 4.3: Evolució anual dels cariotips prenatals per procedència pública i privada.



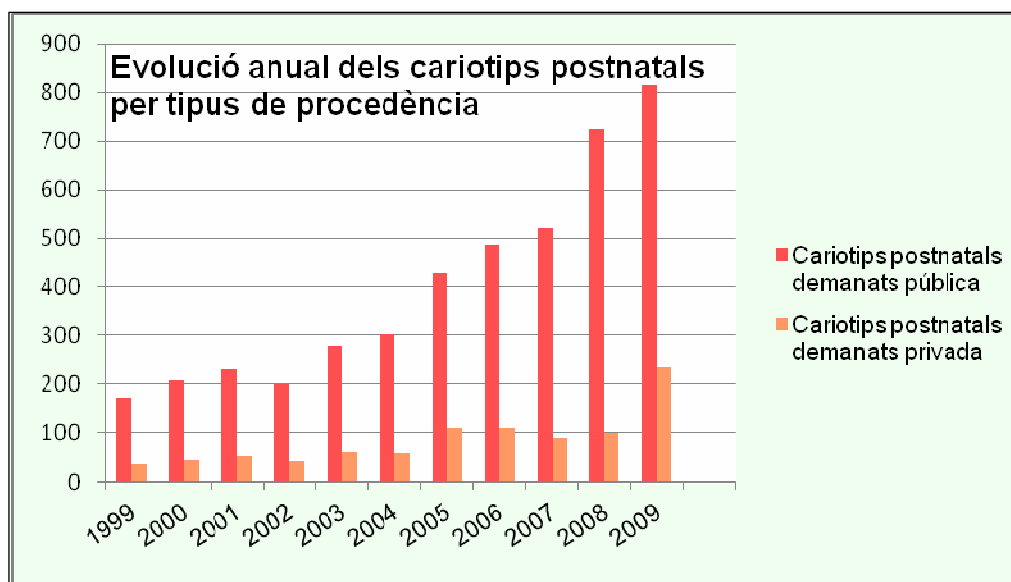
1.2.2 Procedència de les peticions analítiques postnatales

En el període estudiat es van determinar 4.369 cariotips de procedència pública i 951 cariotips de procedència privada (taula 4.14 i figura 4.4). De les dades presentades cal remarcar el següent:

- El nombre total de cariotips de referència pública supera de forma significativa el de referència privada.
- L'evolució de la demanda de cariotips mostra una tendència creixent per a ambdues procedències.

Taula 4.14: Nombre anual de peticions analítiques de cariotips postnatales de procedència pública i privada.												
Procedència/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
Pública	172	208	231	201	278	303	430	487	520	723	816	4.369
Privada	38	48	55	44	63	59	110	111	90	99	234	951

Figura 4.4: Evolució anual dels cariotips postnatales per procedència pública i privada.

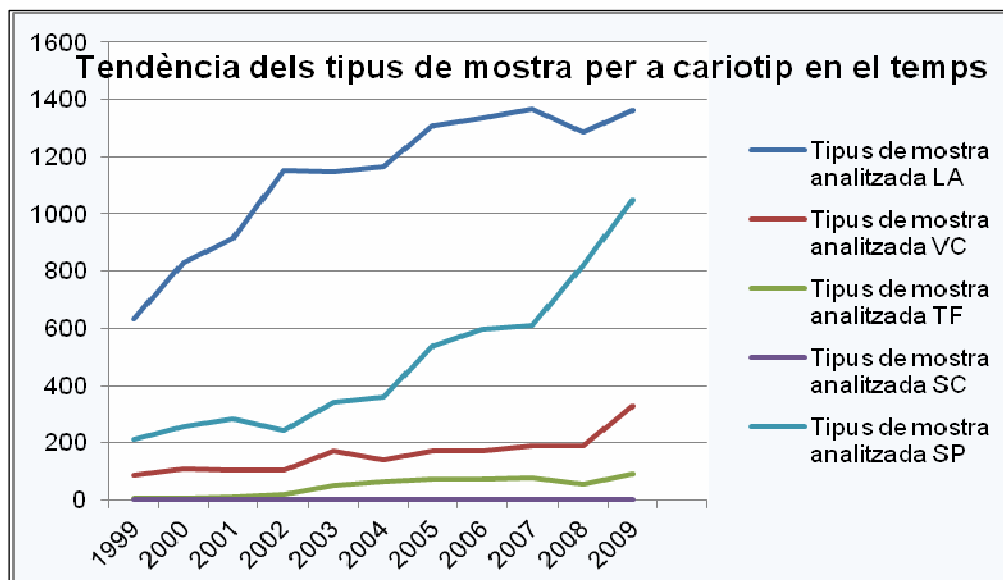


1.3 TIPUS DE MOSTRA ANALITZADA

Del registre del nombre anual de cariotips determinats segons tipus de mostra s'evidencia que per a totes les mostres menys per al cariotip en sang de cordó (SC) (per al qual les poques dades de què es disposa no el fan valorable) hi va haver una tendència creixent amb oscil·lacions al llarg dels anys per a tots els tipus de mostra. La mostra prenatal més analitzada va ser el LA, però mentre que el LA va doblar el seu volum en el període estudiat, la VC la va quadruplicar, mostrant una tendència creixent del seu ús pel fet d'oferir un diagnòstic prenatal precoç respecte del LA (taula 4.15 i figura 4.5).

Taula 4.15: Any d'extracció, nombre de determinacions segons tipus de mostra i % anual del total de mostres.							
Any / Tipus mostra	LA	VC	TF	SC	SP	Total	%
1999	631	86	6	1	210	934	4,6
2000	831	111	8	0	256	1.206	6
2001	914	106	10	3	286	1.316	6,5
2002	1.150	107	21	3	245	1.526	7,6
2003	1.149	172	53	2	341	1.717	8,5
2004	1.166	141	63	1	362	1.733	8,6
2005	1.307	171	72	2	540	2.092	10,4
2006	1.335	170	74	1	598	2.178	10,8
2007	1.367	189	80	0	610	2.246	11,1
2008	1.286	192	56	1	822	2.357	11,7
2009	1.364	328	90	4	1.050	2.836	14
Total	12.500	1.773	533	18	5.320	20.144	100

Figura 4.5: Tendència dels tipus de mostra per a la determinació del cariotip en el temps.



1.4 INDICACIONS PER A L'ESTUDI CITOGENÈTIC

La freqüència de les diferents indicacions per a cariotip s'ha calculat pel nombre total de cariotips prenatals i postnatals determinats a l'Àrea de Genètica de l'Hospital Dr. Josep Trueta des dels inicis de la seva activitat, el desembre del 2004, fins al desembre del 2009; per als anys anteriors a aquest període no es disposava de la informació.

1.4.1 Freqüència de les indicacions prenatales

La freqüència d'indicacions prenatales s'ha valorat per als cariotips en LA i per als cariotips en VC, ja que aquestes són les mostres prenatales més abundants i, per tant, més representatives.

1.4.1.1 Freqüència de les indicacions per a cariotip en líquid amniòtic

Per a un nombre total de 1.140 determinacions les indicacions més freqüents van ser "Edat materna avançada" (EMA), "Cribratge bioquímic prenatal positiu" (CribBQ+) i el conjunt "Anomalies ecogràfiques+Marcadors ecogràfics+ Translucidesa nucal augmentada" (An eco+Marc eco+TN augm) (taula 4.16).

Taula 4.16: Freqüència absoluta i relativa de les indicacions prenatales en LA.		
Ind/N	Nombre	%
EMA	406	35,6
CribBQ+	351	30,8
An eco	98	8,6
Marc eco	24	2,1
TN augm	33	2,9
Ang par	76	6,7
An prèv	45	3,9
Ant fam	50	4,4
Av esp	0	0
Altres	52	4,6
No informat	5	0,4
Total	1140	100

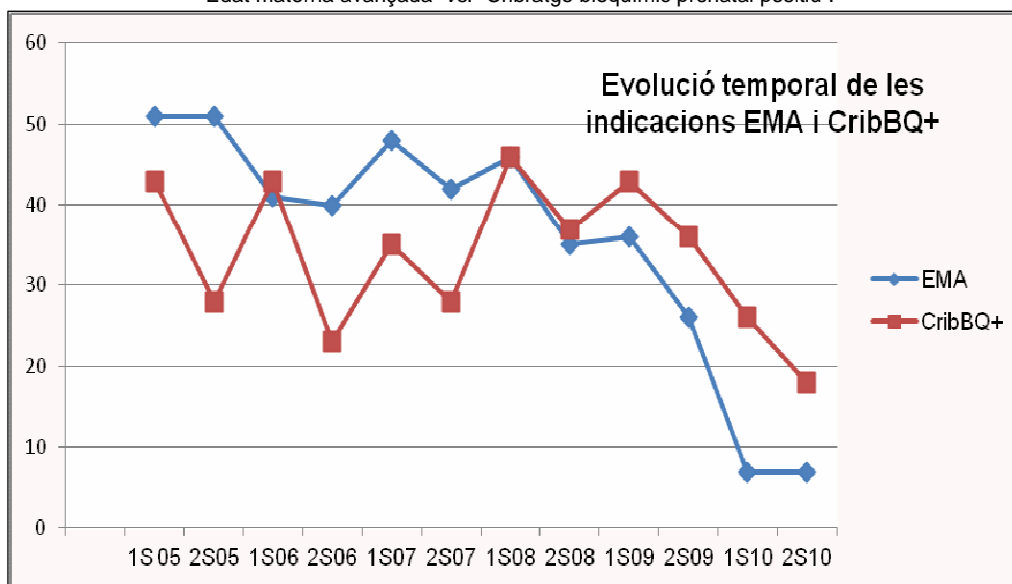
En relació amb les diverses indicacions, cal fer les següents puntualitzacions:

- La indicació EMA inclou 67 casos d'edats de 35 a 37 anys, ambdues incloses. La resta es tracta de casos amb edats iguals o superiors als 38 anys.
- La indicació CribBQ+ inclou tant el cribratge prenatal del 1r trimestre com el del 2n trimestre de gestació.
- La indicació TN augm s'ha diferenciat de la de Marc eco tot i pertànyer a aquest darrer grup pel fet que és el marcador ecogràfic més suggestiu de la trisomia 21 (T21) i, per tant, té un pes específic propi i diferenciat dels altres marcadors ecogràfics.
- La indicació "Altres" es refereix a altres indicacions com la diabetis mellitus materna, malaltia gènica d'algun progenitor o familiar, risc de defecte del tub neural, tractament farmacològic o mèdic determinat, virasi aguda en la gestant, possible corioamnionitis bacteriana, consanguinitat dels progenitors o confirmació d'un altre diagnòstic citogenètic prenatal.

La figura 4.6 mostra l'evolució temporal de les indicacions EMA i CribBQ+, i indica el següent:

- L'EMA predomina en freqüència envers el CribBQ+ fins al primer semestre del 2008, moment en què s'igualen, i comencen a invertir-se el segon semestre del mateix any.
- Ambdues indicacions EMA i CribBQ+ disminueixen considerablement la freqüència a partir del 2009, de forma paral·lela a la disminució de proves invasives atenent a la Instrucció 07/2008 del Servei Català de la Salut.

Figura 4.6: Evolució temporal per semestres de les indicacions "Edat materna avançada" vs. "Cribatge bioquímic prenatal positiu".



1.4.1.2 Freqüència d'indicacions per a cariotip en vellositat corial

Per a un nombre total de 125 determinacions les indicacions més freqüents van ser EMA, el conjunt "An eco+Marc eco+TN augm" i "Anomalies prèvies" (An prèv) (taula 4.17).

En relació amb les diverses indicacions, les puntualitzacions són les mateixes que per als LA a excepció de la indicació EMA, que inclou 6 casos d'edats de 35 a 37 anys, ambdues incloses. La resta es tracta de casos amb edats iguals o superiors als 38 anys.

Ind/N	Nombre	%
EMA	41	32,8
CribBQ+	8	6,4
An eco	18	14,4
Marc eco	2	1,6
TN augm	14	11,2
Ang par	0	0
An prèv	17	13,6
Ant fam	8	6,4
Av esp	15	12
Altres	2	1,6
No informat	0	0
Total	125	100

1.4.2 Freqüència total de les indicacions postnatales

Per a un nombre total de 1.427 determinacions les indicacions més freqüents van ser "Subfertilitat" (Subf) i el conjunt "Dismòrfia + Fenotip suggestiu" (Dism+Fen sug) (taula 4.18).

En relació amb les diverses indicacions, cal fer les següents puntualitzacions:

- La indicació "Antecedents familiars" (Ant fam) es refereix a antecedents de malformació, retard psicomotriu o anomalies cromosòmiques.
- La indicació Subf inclou casos d'esterilitat i d'infertilitat.
- La indicació Fen sug inclou casos de fenotips sospitosos d'alguna síndrome cromosòmica filiada com la síndrome de Down (T21), la síndrome de Turner (45,X) o la síndrome de Klinefelter (47,XXY), sobretot.
- La indicació "Sospita de la síndrome del cromosoma X fràgil" (X fràgil) inclou casos suggestius de la síndrome que per protocol del Laboratori Clínic ICS Girona i a través d'una acció preventiva dins el sistema de qualitat ISO 9001:2008 es va fer alhora una determinació del cariotip en SP per si es tractava d'una cromosomopatia en comptes de

la síndrome sospitada. En el període estudiat es van detectar així 4 cromosomopaties, 1 cas de fórmula 47,XXY, 1 cas de fórmula 48,XXXXY i 2 casos amb una inversió del cromosoma 16.

- La indicació "Altres" es refereix a altres indicacions, com malaltia gènica del pacient o familiar o comprovació d'un diagnòstic citogenètic prenatal.

Taula 4.18: Freqüència absoluta i relativa de les indicacions postnatales.		
Ind/N	Nombre	%
Ant fam	32	2,2
Fet an crom	94	6,6
Subf	739	51,8
Dism	75	5,3
Ret psic	103	7,2
Tr creix	77	5,4
Amen	19	1,3
Fen sug	48	3,4
X fràgil	112	7,8
Conf pren	9	0,6
Altra	65	4,6
No informat	54	3,8
Total	1.427	100

2. ANÀLISI DE DIVERSOS INDICADORS DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DETECTADES

En aquest apartat s'estudien els següents indicadors dels cariotips anòmals recollits:

- Taxa de detecció
- Procedència pública o privada
- Tipus de mostra analitzada
- Indicacions per a l'estudi citogenètic
- Procedència geogràfica
- Indicadors dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques en relació amb diferents paràmetres

Les dades del gener al juny del 2009 (que és quan s'acaba la recollida de dades dels cariotips anòmals), s'han extrapolat fins al mes de desembre multiplicant-les per dos per tal de poder fer una estimació anual d'aquest any.

2.1 TAXA DE DETECCIÓ DELS CARIOTIPS ANÒMALS

El càlcul de la taxa de detecció del diagnòstic citogenètic s'ha fet per als casos prenatals i postnatales recollits, a partir del nombre anual de casos detectats i de determinacions analítiques fetes.

2.1.1 Taxa de detecció dels cariotips prenatals anòmals

La mitjana de la taxa de detecció en el DP en el període estudiat va ser de l'1,4% (taula 4.19), sense mostrar una tendència clara en el temps. En general la taxa d'anomalies és més gran en mostres de VC (mitjana de 2,2%) que en les de LA (mitjana de 1,3%).

Taxa/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Mitjana±1DS
LA (%)	1,74	2,17	1,86	1,22	0,96	1,29	1,22	1,05	1,10	1,01	0,88	1,3±0,4
VC (%)	-	-	-	-	-	-	-	1,76	1,59	3,65	1,83	2,2±1
DP (%)	1,66	2,21	1,84	1,41	0,94	1,17	1,03	1,14	1,22	1,43	1,34	1,4±0,4

2.1.2 Taxa de detecció dels cariotips postnatales anòmals

La mitjana de la taxa en el període estudiat va ser de l'1,8%, sense mostrar una tendència clara en el temps (taula 4.20).

Taxa/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Mitjana±1DS
SP (%)	0,95	1,95	2,09	1,22	1,76	3,31	0,93	1,67	2,13	1,70	1,71	1,8±0,7

2.2 PROCEDÈNCIA DELS CARIOTIPS ANÒMALS

La procedència pública o privada dels cariotips prenatals i postnatales anòmals s'ha valorat en relació amb els següents indicadors:

- Procedència anual per centre i per referència pública o privada
- Procedència en relació amb la freqüència d'anomalies cromosòmiques
- Procedència en relació amb les indicacions dels cariotips anòmals

2.2.1 Procedència dels cariotips prenats anòmals

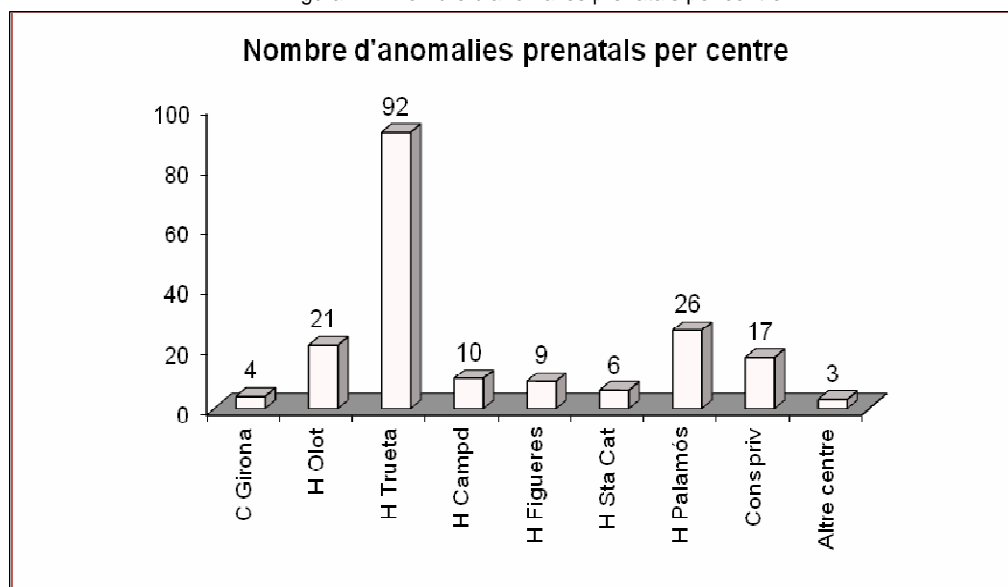
Es van quantificar un total de 188 casos amb cariotip prenatal anòmal en el període del gener del 1999 al juny del 2009. D'aquests, 7 casos es van detectar postnatalment i no consta el cariotip prenatal, però es van considerar com a casos prenats perquè les pacients eren gestants (veure apartat 3.2).

2.2.1.1 Procedència anual per centre i per referència pública o privada

El nombre de mostres prenats anuals per centre amb cariotip anòmal es mostra a la taula 4.21 i figura 4.7, i l'Hospital Dr. Josep Trueta és el centre amb major detecció absoluta de patologia. Dels 3 casos (líquids amniòtics) que tenien com a origen "Altre centre", el de l'any 2001 provenia de la Clínica de la Santa Creu de Figueres (titularitat privada), el de l'any 2005 provenia d'un centre desconegut que es va considerar privat per la seva major probabilitat de ser-ho, i el de l'any 2007 provenia de l'Hospital Comarcal de Sant Joan de Déu de Martorell, de titularitat pública.

Centre/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
C Girona	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	4
H Olot	4	2	3	1	1	2	0	3	1	3	1	21
H Trueta	3	9	9	8	3	8	11	6	12	13	10	92
H Campd	3	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	10
H Figueres	0	2	2	1	2	0	1	0	0	1	0	9
H Sta Cat	0	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	6
H Palamós	3	3	2	4	3	1	2	3	3	2	0	26
Cons priv	0	1	1	2	1	3	0	3	2	3	1	17
Altre centre	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	3
Total	13	21	19	18	13	16	16	18	20	22	12	188

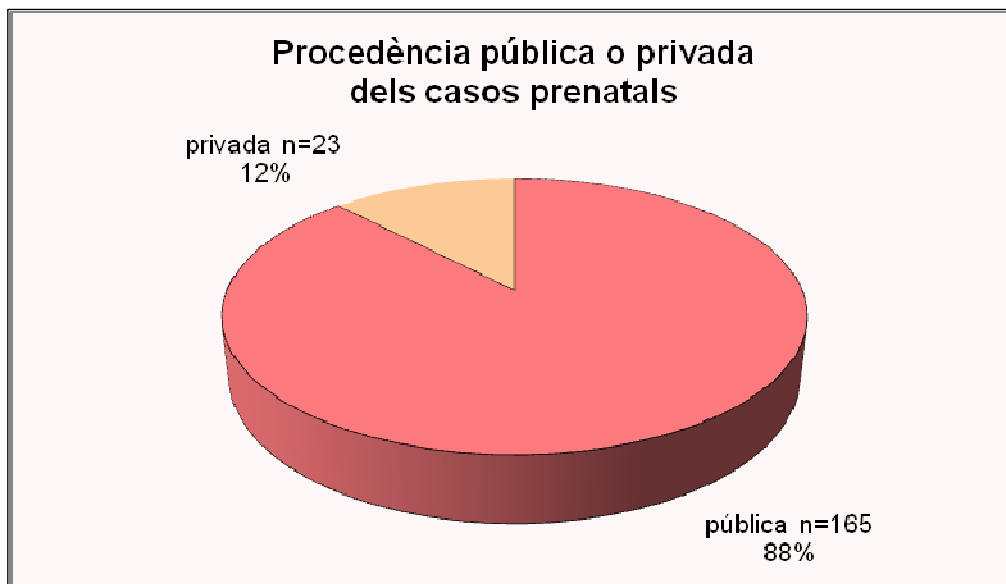
Figura 4.7: Nombre d'anomalies prenats per centre.



El 88% (n=165) de cariotips prenatals anòmals van ser de procedència pública i el 12% (n=23) de procedència privada (taula 4.22 i figura 4.8).

Taula 4.22: Mostres anuals i per referència pública i privada amb cariotip prenatal anòmal.												
Proc/Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
Pública	13	20	17	16	11	12	15	13	18	19	11	165
Privada	0	1	2	2	2	4	1	5	2	3	1	23

Figura 4.8: Anomalies prenatales per tipus de procedència pública o privada.



2.2.1.2 Procedència en relació amb la freqüència d'anomalies cromosòmiques

La taula 4.23 mostra la freqüència d'anomalies cromosòmiques prenatales atenent a la procedència pública o privada dels cariotips, en què la referència pública és la que té una major freqüència de patologia.

Taula 4.23: Freqüència d'anomalies cromosòmiques prenatales atenent a la procedència pública o privada dels cariotips.			
Proc/Indic	Nombre anomalies	Nombre cariotips	Freqüència (%)
Pública	166	7.471	2,22
Privada	22	7.353	0,30

2.2.1.3 Procedència en relació amb les indicacions dels cariotips anòmals

La taula 4.24 mostra les freqüències de cariotips anòmals segons la referència pública o privada i les indicacions per a l'estudi, destacant com a freqüències majors per a la referència pública An eco i "Cribratge del 2n trimestre positiu" (Crib2T+) i per a la referència privada An eco i "Angoixa parental" (Ang par).

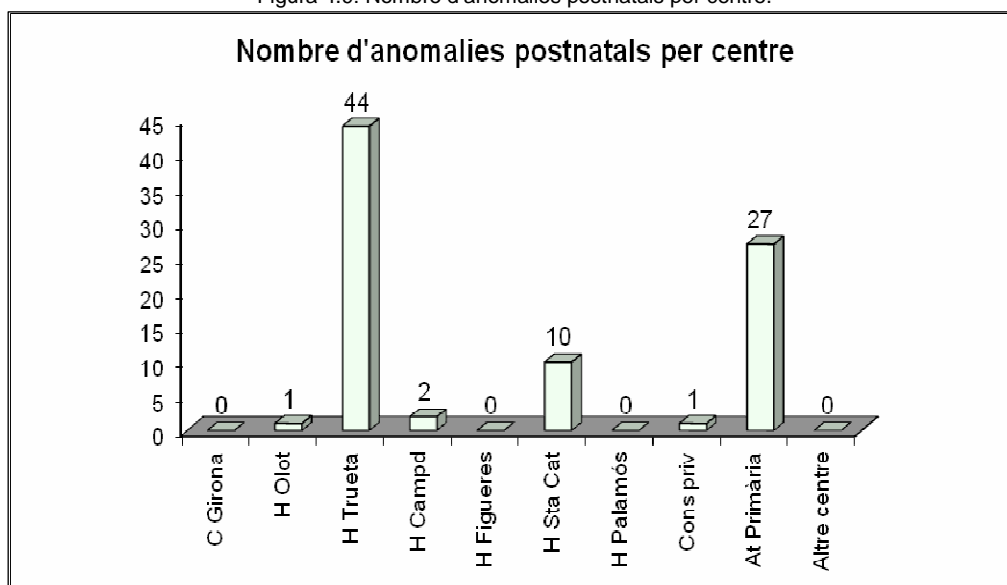
Taula 4.24: Indicacions dels cariotips prenats anòmals segons la referència pública o privada.					
Ind pre/Proc	Pública	%	Privada	%	Total
EMA	22	13,3	3	13,6	25
Crib1T+	10	6	2	9,1	12
Crib2T+	34	20,5	2	9,1	36
An eco	53	31,9	6	27,3	59
Ang par	3	1,8	3	13,6	6
An prèv	6	3,6	0	0	6
Ant fam	6	3,6	1	4,5	7
Fet an cr	1	0,6	0	0	1
Av esp	10	6	0	0	10
Conf pren	0	0	2	9,1	2
Marc eco	15	9	2	9,1	17
No inf	6	3,6	1	4,5	7
Total	166	100	22	100	188

2.2.2 Procedència dels cariotips postnats anòmals

Es van quantificar un total de 85 cariotips i/o mostres amb cariotip postnatal anòmal en el període del gener del 1999 al juny del 2009. La taula 4.25 i la figura 4.9 mostren el nombre de cariotips anòmals dels diferents centres al llarg del període d'estudi, i l'Hospital Dr. Josep Trueta és el centre amb major detecció absoluta de patologia.

Taula 4.25: Nombre anual i per centre de mostres postnats amb cariotip anòmal.												
Centre / Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
C Girona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H Olot	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
H Trueta	2	4	3	2	3	4	4	7	4	8	4	44
H Campd	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
H Figueres	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H Sta Cat	0	0	0	0	0	2	1	0	1	4	2	10
H Palamós	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cons priv	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
At Primària	0	0	3	1	3	6	0	1	8	1	3	27
Altre centre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	5	6	3	6	12	5	10	13	14	9	85

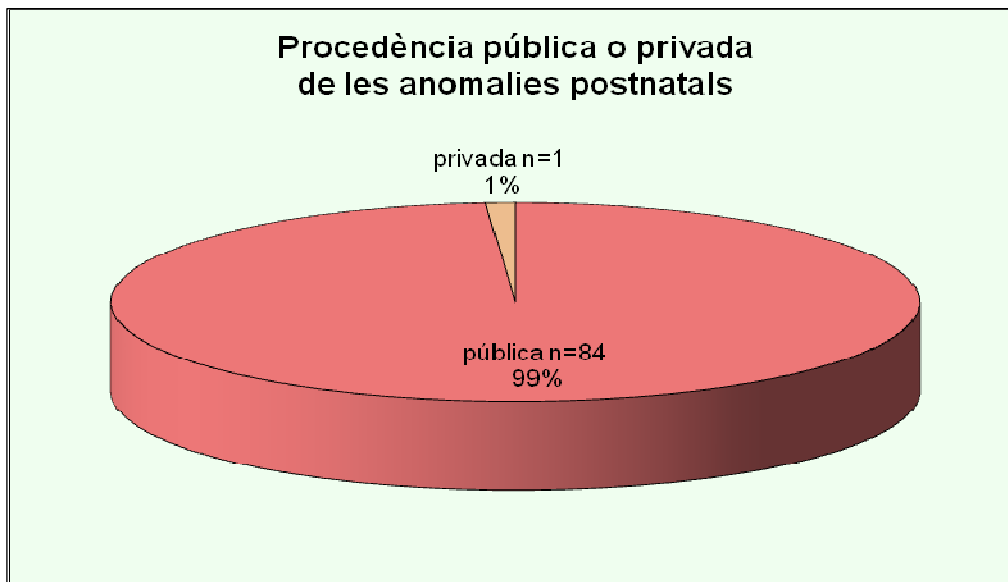
Figura 4.9: Nombre d'anomalies postnats per centre.



El 99% (n=84) de cariotips postnatsals anòmals van ser de referència pública (taula 4.26 i figura 4.10).

Proc / Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	Total
Pública	2	5	6	3	6	12	5	10	13	13	9	84
Privada	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Figura 4.10: Anomalies postnatsals per tipus de procedència.



Pel fet que el nombre de cariotips postnatsals de referència pública i privada no són comparables, en aquest cas no es fa l'anàlisi de la procedència en relació amb la freqüència d'anomalies i amb les indicacions per a l'estudi.

2.3 TIPUS DE MOSTRA DELS CARIOTIPS ANÒMALS

Pel que fa al tipus de mostra analitzada s'han estudiat els següents indicadors:

- Tipus i nombre de mostres totals i evolució en el temps
- Tipus de mostra prenatal en relació amb les indicacions per fer la determinació del cariotip

2.3.1 Tipus i nombre de mostres totals amb cariotip anòmal i evolució en el temps

El nombre de cariotips anòmals detectats prenatals i postnatsals i els corresponents a cada tipus de mostra es detallen a les taules 4.27 i 4.28. La mostra prenatal més freqüent per a l'estudi del cariotip va ser el líquid amniòtic, que va constituir el 58,6% del total de mostres estudiades.

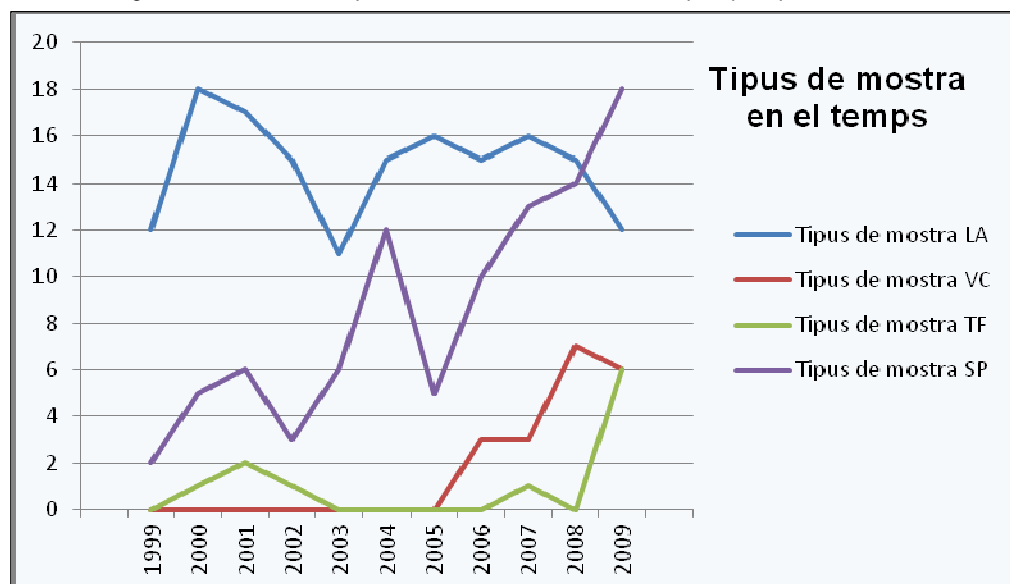
Tipus mostra/N	Nombre	%
Prenatal	181	68
Postnatal	85	32
Total	266	100

Tipus mostra/N	Nombre	%
LA	156	58,6
VC	16	6
TF	8	3
SC	1	0,38
SP	85	32
Total	266	100

L'evolució del nombre absolut d'anomalies cromosòmiques dels diferents tipus de mostra al llarg dels anys d'estudi es mostra a la taula 4.29 i figura 4.11. De l'anàlisi dels 266 casos totals (181 de prenatals i 85 de postnatales) s'evidencia que el nombre d'anomalies cromosòmiques detectades va mostrar una tendència creixent al llarg dels anys i amb oscil·lacions per a tots els tipus de mostra, directament proporcional a l'augment de diagnòstics citogenètics fets tal com indica l'apartat 1.3 "Tipus de mostra analitzada".

Taula 4.29: Any d'extracció, nombre d'anomalies cromosòmiques segons tipus de mostra i %.							
Any/Tipus mostra	LA	VC	TF	SC	SP	Total	%
1999	12	0	0	0	2	14	5,3
2000	18	0	1	1	5	25	9,4
2001	17	0	2	0	6	25	9,4
2002	15	0	1	0	3	19	7,1
2003	11	0	0	0	6	17	6,4
2004	15	0	0	0	12	27	10,2
2005	16	0	0	0	5	21	7,9
2006	15	3	0	0	10	28	10,5
2007	16	3	1	0	13	33	12,4
2008	15	7	0	0	14	36	13,5
2009 fins juny	6	3	3	0	9	21	7,9
Total	156	16	8	1	85	266	100

Figura 4.11: Evolució temporal de les anomalies cromosòmiques per tipus de mostra.



2.3.2 Tipus de mostra prenatal amb cariotip anòmal i indicacions per a l'estudi

La taula 4.30 mostra l'anàlisi del tipus de mostra prenatal amb cariotip anòmal en relació amb les indicacions per a l'estudi, i destaca el següent:

- Les indicacions més freqüents per a la mostra de LA van ser An eco, Crib2T+ i EMA, que es corresponen amb les definides per a la determinació del cariotip fetal segons la Instrucció 01/98 del Servei Català de la Salut (SCS) de l'any 1998, que ha estat la normativa vigent en la major part del període estudiat, fins a la nova i actual instrucció de l'any 2008.
- Les indicacions més freqüents per a la mostra de VC van ser An eco, Marc eco i "Avortament espontani" (Av esp). En aquest treball es disposa només de les dades de 16 cariotips anòmals en VC, per la qual cosa es pot fer només una valoració aproximada de

les seves indicacions; tanmateix, sí que s'evidencia amb les dades recollides que el cariotip en VC és una forma de diagnòstic útil i precoç en la investigació de causes cromosòmiques davant d'una ecografia sospitosa o de mort fetal intrauterina. Per aquest mateix motiu la indicació més freqüent per als cariotips anòmals en TF va ser Av esp.

Taula 4.30: Tipus de mostra prenatal amb cariotip anòmal i indicacions i %.

Ind/Tipus mostra	LA	VC	SC	TF	Total
EMA	23 (14,7%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	24 (13,3%)
Crib1T+	11 (7,1%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (6,7%)
Crib2T+	35 (22,4%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	36 (19,9%)
An eco	50 (32%)	8 (50%)	0 (0%)	1 (12,5%)	59 (32,6%)
Ang par	6 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (3,3%)
An prèv	6 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (3,3%)
Ant fam	6 (3,8%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (3,9%)
Fet an cr	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Av esp	1 (0,6%)	2 (12,5%)	0 (0%)	7 (87,5%)	10 (5,5%)
Conf pren	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,1%)
Marc eco	12 (7,7%)	3 (18,8%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (8,3%)
EPA	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
No informat	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,1%)
Total	156 (100%)	16 (100%)	1 (100%)	8 (100%)	181 (100%)

2.4 INDICACIONS PER A L'ESTUDI DELS CARIOTIPS ANÒMALS

Pel que fa a les indicacions per a l'estudi dels cariotips anòmals s'ha fet l'anàlisi dels següents indicadors:

- Freqüència total de les indicacions prenatales i postnatales
- Indicacions prenatales i setmanes de gestació

2.4.1 Freqüència total de les indicacions prenatales i postnatales

Les taules 4.31 i 4.32 mostren la freqüència de les indicacions prenatales i postnatales dels cariotips anòmals:

- Les **indicacions prenatales** amb major freqüència van ser An eco i Crib2T+. El grup "No informat" es tracta d'un cas de trisomia 18 (T18). La indicació Crib2T+ té més pes que la de "Cribratge del 1r trimestre positiu" (Crib1T+) a causa del fet que en el període 1999-2008 va ser vigent la Instrucció 01/98 del SCS de l'any 1998, que indicava fer el cribratge bioquímic del 2n trimestre de forma universal.
- Les **indicacions postnatales** amb major freqüència van ser Fen sug i Subf. Dels 25 casos amb indicació de Fen sug, 12 casos van ser T21, 1 cas va ser una T18, 9 casos van ser síndromes de Klinefelter, 1 cas va ser una monosomia X i 2 casos van ser mosaics gonosòmics. En concret i per la seva peculiaritat, el cas de trisomia 18 va ser un nounat de 38 setmanes de gestació (sg), de sexe masculí i d'ètnia magrebina, procedent de l'Hospital de Santa Caterina. Provenia d'una quarta gestació poc controlada que va ingressar a UVI neonatal de l'Hospital Dr. Josep Trueta a les 48 hores de vida per síndrome polimalformativa i sospita de cardiopatia congènita. El nadó va ser diagnosticat de baix pes per l'edat gestacional (2.420 g), hipoactivitat, CIV subaòrtica, CIA OS, persistència del conducte arteriós, hipertensió pulmonar, coartació aòrtica lleugera, insuficiència respiratòria i cardíaca i polimalformació. Les malformacions van ser un front bombat, blefarofimosi, micrognàtia, microstomia, implantació anòmala dels pavellons auriculars, unghes hipoplàsiques, dits de les mans cavalcats, mamil·les petites i criptorquídia esquerra. El pacient va evolucionar cap a una insuficiència respiratòria progressiva que va acabar en èxitus.

Taula 4.31: Freqüència absoluta i relativa de les indicacions prenatales de cariotips anòmals.

Ind/N	Nombre	%
EMA	24	13,3
Crib1T+	12	6,6
Crib2T +	36	19,9
An eco	59	32,6
Marc eco	15	8,3
Ang par	6	3,3
An prèv	6	3,3
Ant fam	7	3,9
Fet an crom	2	1,1
Av esp	10	5,5
Conf pren	2	1,1
EPA	1	0,6
No informat	1	0,6
Total	181	100

Taula 4.32: Freqüència absoluta i relativa de les indicacions postnatales de cariotips anòmals.

Ind/N	Nombre	%
Ant fam	9	10,6
Fet an crom	12	14,1
Subf	20	23,5
Dism	5	5,9
Ret psic	5	5,9
Tr creix	1	1,2
Amen	2	2,4
Fen sug	25	29,4
X fragil	1	1,2
Conf pren	5	5,9
No informat	0	0
Total	85	100

2.4.2 Indicacions prenatales i setmanes de gestació

Les indicacions més freqüents per a la determinació del cariotip prenatal segons edat gestacional en cariotips anòmals van ser les següents per als 181 casos estudiats (taula 4.33):

- De les setmanes 8 a 14 de gestació les indicacions prenatales més freqüents van ser An eco i Av esp. Aquests casos inclouen amniocentesis precoces i biòpsies corials (BC) com a mètodes d'investigació ràpids davant d'una ecografia sospitosa o de mort fetal intrauterina.
- De les setmanes 15 a 20 de gestació les indicacions més freqüents van ser Crib2T+, An eco, EMA i Marc eco. Aquest interval de setmanes inclou la majoria de mostres prenatales (n=112) i concretament de LA, per la qual cosa les indicacions es corresponen amb les definides per a la determinació del cariotip fetal segons la Instrucció 01/98 del SCS de l'any 1998.
- A partir de la setmana 21 de gestació la indicació més freqüent va ser An eco. Es tracta de proves invasives fetes en gestacions en què s'ha detectat de forma tardana en la gestació una ecografia sospitosa de cromosomopatia.

Taula 4.33: Freqüència de les indicacions prenatales segons edat gestacional.

Ind/sg	<8	8 a 14	15 a 20	>=21	No informat	Total
EMA	0(0%)	4(8,5%)	17(15,3%)	1(11,1%)	2(15,4%)	24(13,3%)
Crib1T+	0(0%)	2(4,3%)	8(7,2%)	0(0%)	2(15,4%)	12(6,6%)
Crib2T+	0(0%)	0(0%)	33(29,7%)	0(0%)	3(23%)	36(19,9%)
An eco	0(0%)	24(51,1%)	28(25,2%)	7(77,8%)	0(0%)	59(32,6%)
Ang par	0(0%)	0(0%)	4(3,6%)	0(0%)	2(15,4%)	6(3,3%)
An prèv	0(0%)	0(0%)	5(4,5%)	0(0%)	1(7,7%)	6(3,3%)
Ant fam	0(0%)	2(4,3%)	4(3,6%)	0(0%)	1(7,7%)	7(3,9%)
Fet an cr	0(0%)	0(0%)	1(0,9%)	1(11,1%)	0(0%)	2(1,1%)
Av esp	1(0%)	8(17%)	0(0%)	0(0%)	1(7,7%)	10(5,5%)
Conf pren	0(0%)	0(0%)	2(1,8%)	0(0%)	0(0%)	2(1,1%)
Marc eco	0(0%)	7(14,9%)	8(7,2%)	0(0%)	0(0%)	15(8,3%)
EPA	0(0%)	0(0%)	1(0,9%)	0(0%)	0(0%)	1(0,6%)
No informat	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(7,7%)	1(0,6%)
Total	1(100%)	47(100%)	111(100%)	9(100%)	13(100%)	181(100%)

2.5 PROCEDÈNCIA GEOGRÀFICA DELS CARIOTIPS ANÒMALS

La taula 4.34 mostra el percentatge de detecció total i per tipus de les anomalies cromosòmiques prenatales i postnatales per comarques, i són el Gironès, el Baix Empordà (Baix Emp) i la Selva (Selva) les que van registrar més percentatge de patologia total. En totes elles les patologies cromosòmiques més freqüents van ser, en primer lloc, les aneuploidies autosòmiques (Aneu aut); en segon lloc, les aneuploidies gonosòmiques (Aneu gon), i en tercer lloc, les anomalies estructurals equilibrades (AEE).

La taula 4.35 mostra les comarques de la província de Girona en ordre decreixent de detecció d'anomalies i el percentatge de detecció. La taula 4.36 mostra les comarques en ordre decreixent de mitjana d'habitants per evidenciar que les tres comarques amb més població l'any 2004 (com a mitjana del període estudiat) es corresponen amb les que van registrar més patologia.

Taula 4.34: Anomalies cromosòmiques, comarca o país de residència i %.

An crom /Com	Alt Emp	Baix Emp	Barcel	Mares	Esp	Garrot	Gironès	Selva	Pla Est	Ripoll	Total
Aneu aut	13 (19,7%)	25 (19,7%)	3 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (8,7%)	45 (35,4%)	13 (1,2%)	11 (8,7%)	6 (4,7%)	127 (100%)
Aneu gon	5 (10,4%)	6 (12,5%)	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (2,1%)	3 (6,3%)	19 (39,6%)	6 (12,5%)	4 (8,3%)	3 (6,3%)	48 (100%)
Aneu aut-gon	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Aneu aut-rob	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (100%)
Tripl	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
AEE	0 (0%)	7 (15,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (9,1%)	20 (45,5%)	7 (15,9%)	2 (4,5%)	4 (9,1%)	44 (100%)
AED	0 (0%)	5 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (13,6%)	11 (50%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)	0 (0%)	22 (100%)
Mos aut	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (100%)
Mos gon	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15,4%)	7 (53,9%)	1 (7,7%)	1 (7,69%)	0 (0%)	13 (100%)
Marc	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
Total	19 (7%)	46 (16,8%)	4 (1,5%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	25 (9,2%)	110 (40,3%)	32 (1,7%)	22 (8%)	13 (4,8%)	273 (100%)

Taula 4.35: Comarques en ordre decreixent de detecció d'anomalies cromosòmiques i % de detecció.

Comarca	Gironès	Baix Emp	Selva	Garrot	Pla Est	Alt Emp	Ripoll
Percentage	40,3	16,8	11,7	9,2	8	7	4,8

Taula 4.36: Comarques en ordre decreixent de mitjana d'habitants i mitjana d'habitants.

Comarca	Gironès	Selva	Baix Emp	Alt Emp	Garrot	Pla Est	Ripoll
Mitjana d'habitants*	156.610	135.344	114.700	113.034	50.687	27.065	26.047

*Mitjana d'habitants a 31 de desembre del 2004 segons estimacions de població postcensals (Institut d'Estadística de Catalunya. Estimacions de poblacions postcensals. Recòmptes.)

2.6 INDICADORS DELS DIFERENTS TIPUS D'ANOMALIES CROMOSÒMIQUES EN RELACIÓ AMB DIFERENTS PARÀMETRES

L'anàlisi dels indicadors dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques s'ha fet atenent a la seva relació amb els següents paràmetres:

- L'edat materna en casos prenatals
- Les setmanes de gestació en casos prenatals
- El tipus de mostra analitzada
- El tipus de seguiment clínic en casos prenatals
- Les ètnies no caucàsiques

2.6.1 Anomalies cromosòmiques prenatals en relació amb l'edat materna

Dels 175 casos prenatals en què es va localitzar l'edat materna s'ha fet l'anàlisi en relació amb els diferents tipus d'anomalies i dels diferents tipus d'anomalies en relació amb l'edat materna. Per a tots els grups d'edat materna les patologies més freqüents van ser, en primer lloc, les Aneu aut, i en segon lloc, les Aneu gon (taula 4.37). De les 9 triploïdies detectades, 6 estaven incloses en el grup d'edat materna <30 anys (taula 4.38).

An crom/EM	<30	30-34	35-38	>38	Total
Tra rec	5(13,2%)	4(9,1%)	3(5,7%)	2(5%)	14(8%)
Tra rob	0(0%)	1(2,3%)	1(1,9%)	0(0%)	2(1,1%)
Inv	0(0%)	1(2,3%)	0(0%)	1(2,5%)	2(1,1%)
Aneu aut	13(34,2%)	27(61,4%)	36(67,9%)	25(62,5%)	101(57,7%)
Aneu gon	7(18,4%)	7(15,9%)	5(9,4%)	7(17,5%)	26(14,9%)
Aneu aut-gon	0(0%)	1(2,3%)	1(1,9%)	0(0%)	2(1,1%)
Aneu aut-rob	1(2,6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0,6%)
Aneu aut mos	0(0%)	0(0%)	1(1,9%)	0(0%)	1(0,6%)
Aneu gon mos	3(7,9%)	1(2,3%)	0(0%)	3(7,5%)	7(4%)
Marc	1(2,6%)	0(0%)	1(1,9%)	0(0%)	2(1,1%)
Del	0(0%)	0(0%)	2(3,8%)	1(2,5%)	3(1,7%)
Add	0(0%)	1(2,3%)	1(1,9%)	0(0%)	2(1,1%)
Isocr	0(0%)	1(2,3%)	0(0%)	0(0%)	1(0,6%)
Dicen	2(5,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1,1%)
Tripl	6(15,8%)	0(0%)	2(3,8%)	1(2,5%)	9(5,1%)
Total	38(100%)	44(100%)	53(100%)	40(100%)	175(100%)

An crom/EM	<30	30-34	35-38	>38	Total
Tra rec	5(35,7%)	4(28,6%)	3(37,5%)	2(25%)	14(100%)
Tra rob	0(0%)	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
Inv	0(0%)	1(50%)	0(0%)	1(50%)	2(100%)
Aneu aut	13(12,9%)	27(26,7%)	36(35,6%)	25(24,8%)	101(100%)
Aneu gon	7(26,9%)	7(26,9%)	5(19,2%)	7(26,9%)	26(100%)
Aneu aut-gon	0(0%)	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
Aneu aut-rob	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Aneu aut mos	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)
Aneu gon mos	3(42,9%)	1(14,3%)	0(0%)	3(42,9%)	7(100%)
Marc	1(50%)	0(0%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
Del	0(0%)	0(0%)	2(66,6%)	1(33,3%)	3(100%)
Add	0(0%)	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
Isocr	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Dicen	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Tripl	6(66,7%)	0(0%)	2(22,2%)	1(11,1%)	9(100%)
Total	38(21,7%)	44(25,1%)	53(30,3%)	40(22,9%)	175(100%)

Per a determinades cromosomopaties s'ha quantificat la freqüència en edat materna inferior i igual o superior a 35 anys (taula 4.39). No s'han comptabilitzat els mosaics. Les freqüències d'anomalies per als dos grups d'edat materna presenten conjuntament

diferències estadísticament significatives ($p=0,02$), i en concret per a la trisomia 13 (T13) i la monosomia X (45,X).

Taula 4.39: Freqüència de determinades anomalies cromosòmiques prenatales en relació amb l'edat materna.

An crom/EM	<35 anys	>=35 anys	No inf
T13	1	7	1
T18	11	14	2
T21	32	37	9
45,X	13	3	0
Tripl	6	3	0
Estr equil	3	9	0
Estr desequil	10	4	0

2.6.2 Anomalies cromosòmiques prenatales en relació amb les setmanes de gestació

La quantificació i l'anàlisi dels tipus d'anomalies segons l'edat gestacional s'ha fet per als períodes gestacionals de 8 a 14 g) (que és el període en què es practica la BC), de 15 a 20 sg (que és el període en què es practica l'amniocentesi), i de 21 o més sg. La taula 4.40 mostra el nombre absolut i relatiu de tipus d'anomalies per a cada edat gestacional per als 166 casos dels quals es disposa de les setmanes gestacionals a partir de 8 o més sg:

- El 67,5% d'anomalies cromosòmiques prenatales es van detectar entre les setmanes 15 i 20, coincidint amb el major nombre d'amniocentesis fetes en aquest període respecte dels altres.
- Les Aneu aut van representar la patologia cromosòmica majoritària durant tot el període gestacional, i van suposar el 60,2% d'anomalies prenatales detectades.

Taula 4.40: Anomalies cromosòmiques prenatales i setmanes de gestació.

An crom/sg	8 a 14	15 a 20	>=21	Total
Tra rec	2(14,3%)	11(78,6%)	1(7%)	14(8,4%)
Tra rob	0(0%)	2(1,8%)	0(0%)	2(1,2%)
Aneu aut	29(63%)	68(60,7%)	3(37,5%)	100(60,2%)
Aneu gon	10(21,7%)	13(11,6%)	0(0%)	23(13,9%)
Aneu aut-gon	0(0%)	2(1,8%)	0(0%)	2(1,2%)
Aneu aut-rob	0(0%)	1(0,9%)	0(0%)	1(0,6%)
Mos aut	0(0%)	1(0,9%)	0(0%)	1(0,6%)
Mos gon	1(2,2%)	5(4,5%)	1(12,5%)	7(4,2%)
Marc	0(0%)	2(1,8%)	0(0%)	2(1,2%)
Del	0(0%)	1(33,3%)	2(66,6%)	3(1,8%)
Add	0(0%)	0(0%)	1(12,5%)	1(0,6%)
Isocr	0(0%)	1(100%)	0(100%)	1(0,6%)
Dicèn	0(0%)	1(0,9%)	0(0%)	1(0,6%)
Tripl	3(6,5%)	5(4,5%)	0(0%)	8(4,8%)
Total	46(27,7%)	112(67,5%)	8(4,8%)	166(100%)

2.6.3 Anomalies cromosòmiques en relació amb el tipus de mostra analitzada

En la taula 4.41 es presenta el nombre absolut i el percentatge de cada tipus d'anomalia cromosòmica per tipus de mostra:

- Les Aneu aut en primer lloc i les Aneu gon en segon lloc van ser les anomalies més freqüents en **mostres prenatales** (LA i VC).
- En canvi, en **mostres postnatales** predominen en primer lloc les translocacions recíproques (Tra rec) i les Aneu gon, i en segon lloc les Aneu aut.

An crom/ Mostra	LA	VC	SC	TF	SP	Total
Tra rec	12(7,7%)	2(11,8%)	0(0%)	0(0%)	22(25,9%)	36(13,5%)
Tra rob	2(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	7(8,2%)	9(3,4%)
Inv	2(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5(5,9%)	7(2,6%)
Aneu aut	93(59,6%)	10(58,8%)	1(100%)	2(25%)	14(16,5%)	120(45,1%)
Aneu gon	21(13,5%)	3(17,6%)	0(0%)	4(50%)	21(24,7%)	49(18,4%)
Aneu aut-gon	2(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(0,7%)
Aneu aut-rob	1(0,64%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0,4%)
Aneu aut mos	1(0,64%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,2%)	2(0,8%)
Aneu gon mos	6(3,9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(7,1%)	12(4,5%)
Marc	2(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(3,5%)	5(1,9%)
Del	3(1,99%)	1(5,9%)	0(0%)	0(0%)	3(3,5%)	7(2,6%)
Add	2(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(0,7%)
Isocr	1(0,64%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0,4%)
Dicèn	2(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(3,5%)	5(1,9%)
Tripl	6(3,9%)	1(5,9%)	0(0%)	2(25%)	0(0%)	9(3,4%)
Total	156(100%)	17(100%)	1(100%)	8(100%)	85(100%)	267(100%)

Per a tot el conjunt d'anomalies cromosòmiques detectades s'observa una major proporció d'aneuploïdies autosòmiques (que es tradueixen en una alta repercussió fenotípica i donen poca o nul·la viabilitat a l'individu) en mostres prenatales en comparació amb les mostres postnatales. A nivell postnatal, en canvi, tenen en general major prevalença les aneuploïdies gonosòmiques respecte de les autosòmiques, perquè repercuteixen bàsicament en la fertilitat i en els caràcters sexuals de l'individu (a excepció de la monosomia X en forma pura, que hom diu que no és viable). En aquesta diferència de proporcions prenatal i postnatal es mostra doncs l'efecte de la selecció natural dels individus.

2.6.4 Anomalies cromosòmiques prenatales i tipus de seguiment clínic

Els tipus de seguiment clínic registrats per a cada cariotip prenatal anòmal van ser els següents:

- Interrupció legal de l'embaràs (ILE) atenent a la llei vigent i quan la parella així ho desitjava. En tot el període estudiat ha estat vigent la "Ley Orgánica 10/1995" de l'any 1995 del "Código Penal (Artículo 417 bis)" que validava la "Ley Orgánica 9/1985" de l'any 1985 en el mateix "Artículo 417 bis".
- Naixement amb afectació fenotípica segons informe pediàtric.
- Prematuritat, considerada com a naixement espontani abans de les 37 setmanes de gestació.
- Avortament espontani, considerat com a mort fetal natural, sense cap tipus d'intervenció mèdica.
- Naixement sense aparent afectació fenotípica segons informe pediàtric.

La taula 4.42 mostra els tipus de seguiment clínic en relació amb els tipus de d'anomalies prenatales, i destaca el següent:

- De les 131 ILE fetes, el 68,7% van ser diagnosticades d'Aneu aut i el 13,7% d'Aneu gon.
- Van arribar a néixer per motius diversos 13 fetus amb afectació fenotípica. Van ser diagnosticats d'Aneu aut 10 casos que van ser tots ells una T21: a 7 casos no se'ls va fer el cariotip prenatal per cribratge bioquímic prenatal negatiu o al límit, 2 casos van ser diagnosticats i van néixer per voluntat parental, i un cas va ser una gestació no controlada i diagnosticada a les 27 sg, per la qual cosa no es va poder fer una ILE segons la llei vigent del codi penal en aquell moment. Pel que fa a la resta de casos, es tracta dels següents 3 casos que per voluntat parental la gestació va continuar:

- a) Un cas va ser una Aneu gon de fórmula 47,XXY detectada en LA d'una gestant primípara d'ètnia caucàsica amb Crib2T-, amb indicació d'Ang par i que tenia com a marcador ecogràfic únic un retard del creixement intrauterí (RCIU) en percentil 75. Actualment el nen presenta només una talla alta i dificultats d'aprenentatge en la lectura.
- b) L'altre cas va ser un mosaic amb cromosoma marcador de fórmula mos 47,XX,+mar[16]/46,XX[84]dn detectat en LA d'una gestant amb indicació d'EMA. El nadó va néixer amb anquiloglossia com a única anomalia congènita.
- c) L'últim cas va ser una anomalia estructural per addició de material al cromosoma 6 de fórmula 46,XX,add(6)(p25)dn en LA d'una gestant d'ètnia magrebina amb indicació d'An eco diverses (hidropesia fetal, polihidramni i artèria umbilical única (AUU). Es va practicar una cesària per risc fetal a les 32-33 sg, i va resultar en un òbit fetal postpart.
- Van arribar a néixer 16 fetus sense afectació fenotípica, dels quals 6 van ser diagnosticats de Tra rec aparentment equilibrada i 4 d'Aneu gon. Tots els casos van ser o bé cariotips equilibrats, que generalment no donen repercussió fenotípica (Warburton, 1991), o bé Aneu gon benignes com la síndrome de Klinefelter o la trisomia X (47,XXX), que solen passar sovint desapercebudes en la clínica pediàtrica.
 - Van patir un avortament espontani 24 fetus, dels quals 12 van ser diagnosticats d'Aneu aut, 6 de triploïdia (Tripl) i 5 d'Aneu gon (tots ells amb 45,X). En tots els casos es va tractar de cariotips desequilibrats.

Taula 4.42: Tipus de seguiment clínic i anomalies prenatales.

An crom/Seguiment	ILE	Naix afec feno	Naix no afec feno	Premat	Av esp	No inf	Total
Tra rec	6(4,6%)	0(0%)	6(37,5%)	1(100%)	1(4,2%)	0(0%)	14(4,3%)
Tra rob	0(0%)	0(0%)	2(12,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1,1%)
Inv	1(0,8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(33,3%)	2(1,1%)
Aneu aut	90(68,7%)	10(76,9%)	0(0%)	0(0%)	12(50%)	1(33,3%)	113(60%)
Aneu gon	18(13,7%)	1(7,7%)	4(25%)	0(0%)	5(20,8%)	0(0%)	28(14,9%)
Aneu aut-gon	2(1,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1,1%)
Aneu aut-rob	1(0,8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0,5%)
Aneu aut mos	1(0,8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0,5%)
Aneu gon mos	4(3,1%)	0(0%)	2(12,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(3,2%)
Marc	1(0,8%)	1(7,7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1,1%)
Del	2(1,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(33,3%)	3(1,1%)
Add	1(0,8%)	1(7,7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(0,5%)
Isocr	1(0,8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 (0,5%)
Dicen	0(0%)	0(0%)	2(12,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1,1%)
Tripl	3(2,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(25%)	0(0%)	9 (4,8%)
Total	131(100%)	13(100%)	16(100%)	1(100%)	24(100%)	3 (%)	188(100%)

La taula 4.43 mostra els tipus d'anomalies prenatales en relació amb el seguiment clínic, i destaca el següent:

- Del total d'anomalies cromosòmiques aproximadament el 70% van ser una ILE, i es va tractar la gran majoria de cariotips desequilibrats amb una clara justificació d'interrupció. Dos dels casos d'ILE, tanmateix, eren aparentment equilibrats però amb risc de transcendència en el fenotip:
 - a) Un cas de Tra rec *de novo* amb fórmula 46,XY,t(3;20)(q23;p11.2)dn. Tot i que la prova molecular de *multiple ligation-dependent probe amplification* (MLPA) en vellositat corial per a la investigació de microdeleccions i microduplicacions subtelomèriques va resultar ser normal, la parella va optar per fer una interrupció de la gestació, atès el risc constatat de repercussions fenotípiques adverses aproximadament del 6% en translocacions recíproques aparentment equilibrades de

novo (Warburton, 1991). L'anatomia patològica (AP) va mostrar una duplicació ureteral dreta i absència de malformacions externes.

- b) Un cas d'inversió paracèntrica *de novo* amb fórmula 46,XX,inv(4)(p12p16)dn. Es va fer ILE perquè la zona implicada incloïa la regió de la síndrome de Wolff (4p15-4p16.3), síndrome microdeleccional que es pot generar per disrupció gènica i microreorganitzacions. Es desconeix si es va fer AP.
- De les Aneu aut detectades, el 80% van ser una ILE i el 10,6% van ser avortaments espontanis. 10 casos més (8,8%), tots ells amb fórmula cromosòmica compatible amb una T21 lliure, van néixer per motius diversos ja comentats amb afectació fenotípica.
 - De les Aneu gon detectades el 64,3% van ser una ILE, el 17,9% van ser avortaments espontanis i el 14,3%, naixements sense afectació fenotípica. Pel que fa al total de les aneuploidies gonosòmiques completes prenatales detectades (n=28), la majoria (n=16) es tracta de 45,X perquè és l'aneuploidia gonosòmica amb més traducció ecogràfica d'higroma quístic/hidropesia fetal. La resta d'Aneu gon generalment són detectades fortuïtament a nivell prenatal, i sovint per disfuncions en la fertilitat i/o en els caràcters sexuals a nivell postnatal.
 - La majoria de Tripl (66,7%) van ser avortaments espontanis.

Taula 4.43: Tipus d'anomalies prenatales i seguiment clínic.

An crom/Seguiment	ILE	Naix afec feno	Naix no afec feno	Premat	Av esp	No inf	Total
Tra rec	6(42,9%)	0(0%)	6(42,9%)	1(7,1%)	1(7,1%)	0(0%)	14(100%)
Tra rob	0(0%)	0(0%)	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Inv	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(50%)	2(100%)
Aneu aut	90(80%)	10(8,8%)	0(0%)	0(0%)	12(10,6%)	1(0,9%)	113(100%)
Aneu gon	18(64,3%)	1(3,6%)	4(14,3%)	0(0%)	5(17,9%)	0(0%)	28(100%)
Aneu aut-gon	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Aneu aut-rob	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Aneu aut mos	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Aneu gon mos	4(66,7%)	0(0%)	2(33,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)
Marc	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Del	2(66,6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(33,3%)	3(100%)
Add	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Isocr	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Dicèn	0(0%)	0(0%)	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
Tripl	3(33,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(66,7%)	0(0%)	9(100%)
Total	131(69,7%)	13(6,9%)	16(8,5%)	1(0,5%)	24(12,8%)	3(1,6%)	188(100%)

A la vegada, la taula 4.44 descriu el seguiment dels diferents tipus d'Aneu gon:

- La majoria (64,3%) d'Aneu gon van acabar en ILE, a excepció dels tres casos de 47,XXX que van néixer tots sense afectació fenotípica.
- Els casos de 45,X van ser o bé una ILE o bé avortaments espontanis. Tots els casos d'ILE a excepció d'un cas presentaven anomalies ecogràfiques (higroma quístic, hidropesia o plec nugal). El cas sense troballes ecogràfiques tenia un Crib2T+ per a T21 (amb un valor de risc d'1/145) i l'informe d'AP va evidenciar un ronyó en ferradura amb hidronefrosi esquerra i una malposició de mans (flexió palmar de la mà esquerra i dits en forma de ganxo de la mà dreta).
- Es van detectar 6 casos de mosaics de monosomia X (mos45,X) les fórmules cromosòmiques dels quals estan descrites a les taules 4.70 i 4.74: quatre dels casos van acabar en ILE, dels quals tres tenien anomalies ecogràfiques (dos casos d'higroma quístic i un cas de testicles intraabdominals) i un altre cas no en tenia però referia un 95% de

cèl·lules 45,X. I dos dels casos van néixer sense afectació fenotípica i tenien una gran majoria de cèl·lules disòmiques pel cromosoma X.

- El cas de 47,XYY amb afectació fenotípica està descrit amb referència a la taula 4.42.

Taula 4.44: Aneuploïdies gonosòmiques prenatales i seguiment clínic.

An gon/Seguiment	ILE	Naix afec feno	Naix no afec feno	Premat	Av esp	No inf	Total
45,X	11(68,75%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5(31,25%)	0(0%)	16(100%)
mos45,X	4 (66,7%)	0(0%)	2 (33,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6 (100%)
47,XXY	4(80%)	0(0%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5(100%)
47,XYY	3(75%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(100%)
47,XXX	0(0%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
Total	22(64,7%)	1(2,9%)	6(17,6%)	0(0%)	5(14,7%)	0(0%)	34(100%)

El seguiment clínic de les trisomies sexuals en el temps i en relació amb diversos indicadors respectivament, indica el següent:

- Tot i l'escàs nombre d'anomalies recollides (n=12), hi ha una tendència favorable a la continuació de les gestacions a partir de l'any 2004 (taula 4.45).

Taula 4.45: Seguiment clínic de les trisomies sexuals segons l'any de diagnòstic.

Any	ILE	Naix afec feno	Naix no afec feno
1999	47,XXY	-	-
2000	-	47,XYY	-
2001	-	-	-
2002	47,XXY	-	-
2003	47,XXY	-	-
2004	47,XXY / 47,XYY	-	47,XXX
2005	-	-	-
2006	47,XYY	-	47,XXY
2007	-	-	-
2008	47,XYY	-	47,XXX
2009	-	-	47,XXX
Total	7	1	4

- De les 12 trisomies sexuals detectades, 7 casos van resultar en ILE; 6 dels casos no presentaven troballes ecogràfiques fetals i només un cas presentava una dilatació de les pelvis renals (DPR). Curiosament, dels tres casos de 47,XXX, 2 presentaven troballes ecogràfiques i la parella va continuar la gestació, que va resultar en nadons sense afectació fenotípica aparent (taula 4.46).

Taula 4.46: Seguiment clínic de les trisomies sexuals prenatales en relació amb varis indicadors.										
Cas/Indic	EM	Centre	FO	sg diagn	Raça	Ind	Eco	Seguiment	AP	
Cas 1	47,XXY	38	H Camp	1001	16	Cauc	EMA	No	ILE	No malf ext/int
Cas 2	47,XXY	42	H Trueta	1001	17	Cauc	EMA	DPR	Naix no af feno	-
Cas 3	47,XXY	42	H Trueta	1011	18	Cauc	EMA	No	ILE	No malf ext/int
Cas 4	47,XXY	40	H Trueta	3003	20	Cauc	EMA	No	ILE	No malf ext/int
Cas 5	47,XXY	40	H Palamós	1001	18	Cauc	EMA	No	ILE	Hiperplàsia cèl·lules de Leydig
Cas 6	47,XXX	29	H Trueta	0000	17	Cauc	Ang par	RCIU	Naix af feno	-
Cas 7	47,XXX	33	Cons priv	0000	-	Cauc	Ang par	No	ILE	No malf ext/int
Cas 8	47,XXX	33	H Trueta	1001	16	Cauc	Ant fam T21	No	ILE	Agenèsia renal dreta
Cas 9	47,XXX	35	H Trueta	0000	21	Cauc	Marc eco	DPR	ILE	Agenèsia cos callós DPR
Cas 10	47,XXX	40	H Trueta	1001	13	Cauc	EMA	CIV	Naix no af feno	-
Cas 11	47,XXX	33	H Trueta	0010	17	Cauc	Ant fam T21	RCIU Oligo-hidramni	Naix no af feno	-
Cas 12	47,XXX	43	H Trueta	0000	-	Cauc	EMA	No	Naix no af feno	-

2.6.5 Anomalies cromosòmiques en relació amb l'ètnia no caucàsica

La taula 4.47 mostra el nombre de cariotips prenatales i postnatales de les diverses ètnies registrades: caucàsica, magrebina, negra i asiàtica. Com que no es disposa de les dades del total de determinacions de cariotips per ètnia per al càlcul de les taxes de detecció d'anomalies cromosòmiques, no es pot fer una anàlisi comparativa amb l'ètnia caucàsica, majoritària en aquest estudi. La valoració qualitativa de les anomalies cromosòmiques detectades en ètnies no caucàsiques no mostra cap tendència aparent respecte de l'ètnia caucàsica.

Taula 4.47: Nombre d'anomalies cromosòmiques en relació amb l'ètnia del/de la pacient.					
An crom/Ètnia	Caucàsica	Magrebina	Negra	Asiàtica	Total
Prenatales	167	12	7	2	188
Postnatales	72	6	6	1	85
Total	239 (87,5%)	18 (6,6%)	13 (4,8%)	3 (1,1%)	273 (100%)

En els següents apartats i taules es fa una descripció dels cariotips anòmals detectats en les ètnies no caucàsiques.

2.6.5.1 Cariotips anòmals en l'ètnia magrebina

Les anomalies detectades en l'ètnia magrebina (taula 4.48) van ser 18, 11 de prenatales i 6 de postnatales. El cas de T21 de sexe cromosòmic masculí amb no mostra (NM) es va correspondre a una detecció fenotípica postnatal.

Taula 4.48: Nombre i tipus d'anomalies cromosòmiques en l'ètnia magrebina.					
An crom/Indic			Mostra	Nombre	Fórmula cromosòmica
Num	Aneu	Aut	LA	4	47,XY,+21
			NM	1	47,XY,+21
			SP	1	47,XY,+21
	Gon	Aut	LA	3	47,XX,+21
			SP	1	47,XX,+21
			LA	1	47,XY,+18
			SP	1	47,XY,+18
			LA	1	47,XX,+13
			LA	1	45,X
			SP	1	47,XXY
	Tripl	-	-	-	
Estr	Desequil	SP	1	46,XX,t(1;7)(q23;p15)	
		LA	1	46,XX,add(6)(p25)	
		SP	1	46,XY,der(18)	
Total				18	

2.6.5.2 Cariotips anòmals en l'ètnia negra

Les anomalies detectades en l'ètnia negra (taula 4.49) van ser 13, 7 de prenats i 6 de postnats. Les anomalies prenats van incloure dos casos de doble aneuploïdia, un cas amb fórmula 48,XXY,+21 en LA i un cas amb fórmula 46,XX,+13,rob(13;14)(q10;q10) també en LA.

Taula 4.49: Nombre i tipus d'anomalies cromosòmiques en l'ètnia negra.					
An crom/Indic			Mostra	Nombre	Fórmula cromosòmica
Num	Aneu	Aut	LA	2	47,XY,+21
			SP	2	47,XY,+21
			LA	1	47,XX,+21
	Gon + Aut	Aut	SP	1	47,XX,+21
			LA	1	47,XX,+18
			LA	1	48,XXY,+21
Tripl	VC	1	69,XXY		
Estr	Equil	SP	1	46,XY,inv(16)(p13.1;q22)	
		SP	2	46,XX,inv(16)(p13.1;q22)	
Num+Estr	Desequil	LA	1	46,XX,+13,rob(13;14)(q10;q10)	
Total				13	

2.6.5.3 Cariotips anòmals en l'ètnia asiàtica

Les anomalies detectades en l'ètnia asiàtica (taula 4.50) van ser 3, dos casos prenats i un de postnatal. Les anomalies prenats van incloure un cas de doble aneuploïdia amb fórmula 48,XXY,+21.

Taula 4.50: Nombre i tipus d'anomalies cromosòmiques en l'ètnia asiàtica.					
An crom/Indic			Mostra	Nombre	Fórmula cromosòmica
Num	Aneu	Aut	SC	1	47,XY,+21
			SP	1	47,XY,+21
			LA	1	48,XXY,+21
Tripl	-	-	-		
Estr	Equil	-	-	-	
		Desequil	-	-	-
Total				3	

3. VALORACIÓ QUALITATIVA I QUANTITATIVA DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

Es van detectar un total de 273 casos prenatals i postnatals amb anomalia cromosòmica, dels quals 188 són prenatals i 85 són postnatals.

L'anàlisi de les diferents anomalies cromosòmiques detectades es desenvolupa en els següents apartats:

- Descripció dels casos de cariotips amb doble anomalia cromosòmica
- Descripció dels casos prenatals sense cariotip i diagnosticats d'anomalia cromosòmica postnatalment
- Anàlisi del total dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques detectades
- Estudi de les anomalies numèriques completes
- Estudi de les anomalies estructurals equilibrades i desequilibrades
- Estudi de les anomalies en mosaic

3.1 CASOS DE CARIOTIPS AMB DOBLE ANOMALIA CROMOSÒMICA

Es van detectar un total de 8 casos amb doble anomalia cromosòmica, dels quals 3 tenien una doble aneuploïdia, un cas va ser una trisomia per translocació robertsoniana i 4 casos van ser mosaics amb dues línies cel·lulars anòmales. Del total de casos, 5 eren prenatals i 3 eren postnatals.

3.1.1 Casos amb doble aneuploïdia

Els casos amb doble aneuploïdia són rars perquè pot tractar-se d'un doble error de no-disjunció de la divisió meiótica dels gàmetes, fet bastant improbable i per tant molt poc freqüent. Es calcula que un 3-7% de fetus amb anomalies cromosòmiques tenen una doble aneuploïdia (Ljunger *et al.*, 2008).

Pacient 1: 48,XYY,+21

Cas prenatal en LA amb una T21 lliure i una dotació sexual XYY. La pacient, de l'Hospital de Palamós, va ser una gestant d'ètnia negra amb Crib2T- i amb higroma quístic, cardiopatia i vessament pleural esquerre. La parella va optar per una ILE a les 17 sg i l'informe d'AP va corroborar les troballes ecogràfiques a més d'informar d'uns hematomes hepàtics. La bibliografia, com en el nostre cas, indica que els casos prenatals tenen només troballes ecogràfiques de T21, de manera que el cromosoma sexual extra és detectat fortuïtament en l'estudi citogenètic per indicació suggestiva d'aneuploïdia autosòmica. A nivell postnatal, neonatalment i en la primera infància els trets fenotípics són de T21 perquè el fenotip de síndrome de Klinefelter es detectarà en tot cas en l'adolescència (Cerine *et al.*, 2009). En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a aneuploïdia autosòmica-gonosòmica (Aneu aut gon).

Pacient 2: 48,XXY,+21

Cas prenatal en LA amb una T21 lliure i una dotació sexual XXY. La pacient, de l'Hospital Dr. Josep Trueta, va ser una gestant d'ètnia asiàtica amb Crib2T- i amb TN augmentada com a única troballa ecogràfica. La parella va optar per una ILE a les 18+6 sg i l'AP no va evidenciar malformacions internes ni externes. La bibliografia indica, com en l'anterior cas, el mateix respecte de la detecció prenatal, i a nivell postnatal pocs casos presenten anomalies

genitals (Neu *et al.*, 1971). En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a Aneu aut gon.

Pacient 3: 48,XXYY

Cas postnatal en SP amb una doble aneuploidia gonosòmica constituïda per una dotació XXYY. El pacient, de l'Hospital Dr. Josep Trueta, va ser un home de 27 anys estudiat per una clínica d'epilèpsia parcial criptogènica i tremolor intencional en ambdues mans que no responien a blocadors d'adrenoreceptors β . A causa d'un retard en la parla i en el llenguatge i un deteriorament cognitiu se li va determinar el cariotip en SP. La història clínica prèvia registrava un naixement sense aparents anomalies congènites d'una parella sense antecedents personals ni familiars. En la petita infància es va detectar una dificultat d'aprenentatge i del llenguatge. Als 5 anys va ser diagnosticat d'asma. Als 19 anys va desenvolupar una trombosi venosa profunda idiopàtica a la cama esquerra que va requerir uns vuit mesos de tractament anticoagulant oral. En l'edat adulta el pacient presentava una talla alta, dismòrfia craniofacial amb aparença pugilística i hàbit de tipus eunucoide. També era afecte de ginecomàstia, hipogonadisme hipergonadotròfic i testicles petits. La mida del penis era normal. El caràcter era immadur, passiu, amb enuigs inesperats, però de naturalesa afectuosa i cooperador (M Obon Ferrer *et al.*, comunicació personal, 31 de maig del 2008). La bibliografia inclou aquest tipus de fórmula cromosòmica dins el grup de la síndrome de Klinefelter, destacant que l'addició extra de cromosomes X o Y té un impacte important en els aspectes de desenvolupament i comportament en la infància i l'adolescència (Visootsak *et al.*, 2003). En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a Aneu gon.

3.1.2 Cas amb trisomia per translocació robertsoniana

Els casos amb translocació robertsoniana més una trisomia lliure del mateix cromosoma s'originen per una segregació meiòtica anòmala que afegeix un cromosoma en el gàmeta portador del cromosoma derivatiu.

Pacient 4: 46,XX,+13,rob(13;14)(q10;q10)

Cas prenatal en LA amb una T13 i una translocació robertsoniana entre els cromosomes 13 i 14. La pacient, de l'Hospital Dr. Josep Trueta, va ser una gestant d'ètnia negra amb Crib2T- i amb múltiples troballes ecogràfiques (cardiopatia, RCIU, absència aparent d'estómac, intestí hiperrefrènt i AUU). A causa d'una preeclàmpsia greu, la parella va optar per una ILE a les 23 sg. L'AP va corroborar la polimalformació ecogràfica, i a més va informar d'una dismòrfia facial, alteracions morfològiques en mans i peus, defectes ossis cranials, arinencefàlia, pulmó dret bilobulat, malrotació de còlon i úter bicorne. En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a aneuploidia autosòmica amb translocació robertsoniana (Aneu aut rob).

3.1.3 Casos de mosaics amb dues línies cel·lulars anòmales diferents

Els casos amb dues línies cel·lulars anòmales en mosaic es deuen probablement (a excepció del cas mos 45,X/47,XXX) a un error meiòtic d'origen amb una posterior pèrdua postzigòtica d'un cromosoma, originant així una doble línia cel·lular anòmala. Les característiques d'aquests pacients estan comentades a l'apartat 3.6 Anomalies cromosòmiques en mosaic.

Pacient 5: mos 45,X[75]/46,X,del(X)(q21)[25]

Cas prenatal en LA amb una línia majoritària 45,X i una línia minoritària amb una deleció del mateix cromosoma. En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a mosaic gonosòmic (Mos gon).

Pacient 6: mos 45,X[50]/46,X,i(X)(q10)[50]

Cas postnatal en SP amb un isocromosoma del braç llarg del cromosoma X i una línia 45,X en proporcions iguals. En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a Mos gon.

Pacient 7:**mos 47,XY,+psu dic(X;Y)(q28;p11.2)[31]/46,X,psu dic(X;Y)(q28;p11.2)[19]**

Cas postnatal en SP amb una línia majoritària amb una dotació sexual triple amb un dels cromosomes sexuals pseudodicèntric i una línia minoritària sense el cromosoma Y i amb un dels cromosomes sexuals pseudodicèntric. En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a Mos gon.

Pacient 8: mos 45,X/47,XXX

Cas prenatal en LA amb dues línies cel·lulars anòmales en proporcions no informades pel laboratori que va fer la determinació del cariotip: una amb una monosomia X i una altra amb una triple X. L'origen seria una no-disjunció mitòtica en la primera divisió postzigòtica a partir d'una cèl·lula normal diploide pel cromosoma X, originant una línia cel·lular 45,X i una altra línia 47,XXX. En l'anàlisi d'anomalies cromosòmiques el cas s'ha comptabilitzat com a Mos gon.

3.2 CASOS PRENATALS SENSE CARIOTIP I DIAGNOSTICATS D'ANOMALIA CROMOSÒMICA POSTNATALMENT

Els 7 casos que es presenten es van considerar prenatals no detectats perquè les pacients van ser les gestants a les quals, per motius diversos i en alguns casos desconeguts, no es va diagnosticar prenatalment una cromosomopatia fetal, que va ser diagnosticada postnatalment. Aquests casos no estan, per tant, comptabilitzats com a mostres prenatales efectives però sí com a cariotips anòmals:

Cas 1: Fetus 47,XY,+21

Gestant de l'Hospital Dr. Josep Trueta amb fetus de sexe cromosòmic masculí amb T21 lliure. No es van visualitzar anomalies ecogràfiques. Presentava com a marcadors ecogràfics una TN augm, uns quists de plexes coroides (QPC), una DPR i una hipoplàsia d'os nasal. Tenia un Crib1T- amb un risc d' 1/1.100 per a T21 i d'1/4.558 per a T18. No es va fer prova invasiva per motius desconeguts i el part es va resoldre de forma espontània a les 37 sg.

Cas 2: Fetus 47,XY,+21

Gestant de l'Hospital Dr. Josep Trueta amb fetus de sexe cromosòmic masculí amb T21 lliure. Es va intuir una cardiopatia però l'ecografia era de difícil valoració a causa de l'obesitat materna. No presentava marcadors ecogràfics. Tenia el Crib2T- amb un risc d' 1/2.001 per a T21 i d' 1/1.709 per a T18. No es va fer prova invasiva per motius desconeguts. No es disposa de dades del part.

Cas 3: Fetus 47,XY,+21

Gestant de l'Hospital de Figueres amb gestació bicorial-biamniòtica amb fetus de sexe cromosòmic masculí amb T21 lliure, afecte ecogràficament de cardiopatia i RCIU. Presentava com a marcadors ecogràfics una TN augm i una anomalia del conducte venós.

Tenia el Crib2T- amb un risc d'1/334 per a T21 i d'1/1.195 per a T18. No es va fer prova invasiva per voluntat parental i el part es va resoldre de forma espontània a les 31 sg.

Cas 4: Fetus 47,XX,+21

Gestant de l'Hospital de Santa Caterina amb fetus de sexe cromosòmic femení amb T21 lliure. El fetus presentava una TN augm com a única troballa ecogràfica. El Crib2T va donar un risc límit d'1/270 per a T21 i d'1/41.689 per a T18. No es va fer prova invasiva per motius desconeguts, tot i que el risc d'1/270 era un valor a tenir en compte. El part es va resoldre de forma espontània a les 39 sg.

Cas 5: Fetus 47,XX,+21

Gestant de l'Hospital de Santa Caterina amb fetus de sexe cromosòmic femení amb T21 lliure. L'ecografia va ser de difícil valoració per motius desconeguts i presentava una TN augm com a única troballa ecogràfica visualitzable. Tenia el Crib2T- amb un risc d'1/1.158 per a T21 i d'1/7.990 per a T18. No es va fer prova invasiva per motius desconeguts. No es disposa tampoc de les dades del part.

Cas 6: Fetus 47,XX,+21

Gestant de l'Hospital de Palamós amb fetus de sexe cromosòmic femení amb T21 lliure. La valoració ecogràfica va mostrar una cardiopatia sense altres marcadors ecogràfics. Tenia el Crib2T- amb un risc d'1/810 per a T21 i d'1/6.128 per a T18. No es va fer prova invasiva per motius desconeguts. El part es va resoldre de forma espontània a les 39 sg.

Cas 7: Fetus 47,XY,+21

Gestant de l'Hospital de Palamós amb fetus de sexe cromosòmic masculí amb T21 lliure. La imatge ecogràfica va mostrar una aparent atrèsia d'estómac, una TN augm i una DPR. Tenia el Crib2T- amb un risc d'1/777 per a T21 i d'1/28.888 per a T18. No es va fer prova invasiva per motius desconeguts. El part es va resoldre a les 40 sg.

La taula 4.51 presenta aquests casos de T21, indicant el sexe cromosòmic, el centre de procedència de la pacient, l'existència o no d'anomalies i marcadors ecogràfics i el resultat del cribratge bioquímic prenatal.

Cas/Indic	Anom i sexe	Centre	An eco	Marc eco	Crib1T T21	Crib1T T18	Crib2T T21	Crib2T T18
Cas 1	T21 nen	H Trueta	No	Sí	1/1.100	1/4.558	-	-
Cas2	T21 nen	H Trueta	Sí	No	-	-	1/2.001	1/1.709
Cas 3	T21 nen	H Figueres	Sí	Sí	-	-	1/334	1/1.195
Cas 4	T21 nena	H Sta Cat	No	Sí	-	-	1/270	1/41.689
Cas 5	T21 nen	H Sta Cat	No	Sí	-	-	1/1.158	1/7.990
Cas 6	T21 nena	H Palamós	Sí	No	-	-	1/810	1/6.128
Cas 7	T21 nen	H Palamós	Sí	No	-	-	1/777	1/28.888

3.3 ANÀLISI DELS DIFERENTS TIPUS D'ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DETECTADES

En aquest apartat es fa una valoració dels següents punts:

- Anàlisi global dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques
- Anàlisi de les anomalies cromosòmiques en relació amb el sexe cromosòmic

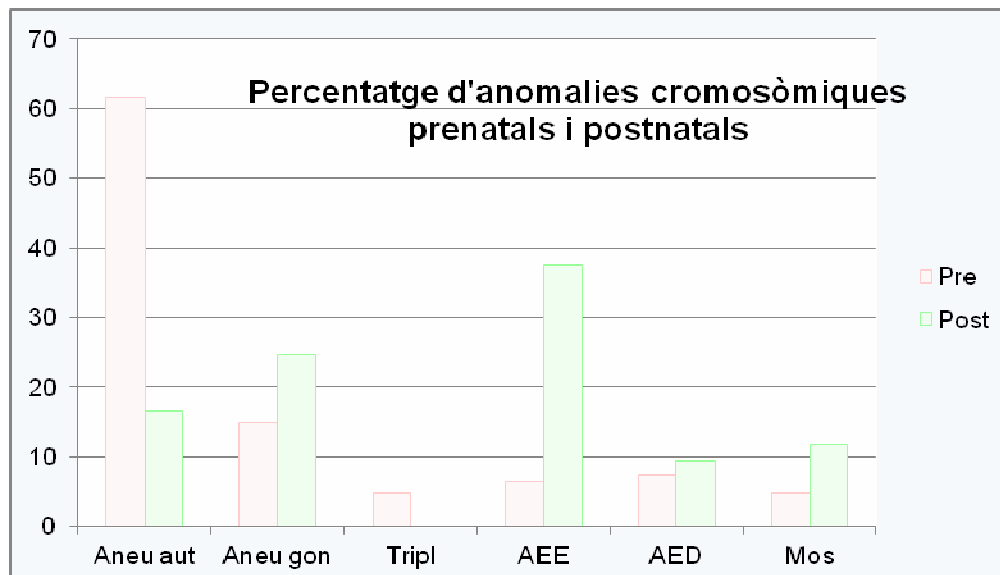
3.3.1 Anàlisi global dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques detectades

La descripció de les cromosomopaties trobades amb el nombre d'anomalies prenatales i postnatales de cada tipus s'indica a la taula 4.52 i la figura 4.12:

- Les anomalies numèriques (Num) van ser les més nombroses (n=188, 68,9%), tant a nivell prenatal (n=153, 81,4%) com postnatal (n=35, 41,2%), si bé a nivell postnatal la xifra està quasi anivellada amb la patologia estructural equilibrada (Estr equil), que suposa el 37,6% (n=32). A nivell prenatal, a més, les aneuploïdies autosòmiques (Aneu aut) van ser majoritàries respecte de les gonosòmiques (Aneu gon) i, en canvi, a nivell postnatal aquesta relació s'inverteix. Algunes precisions sobre la consideració d'alguns casos són les següents:
 - El grup Aneu aut inclou els 7 casos de T21 no diagnosticats prenatalment per cariotip i descrits a l'apartat 3.2.
 - El grup Aneu gon inclou una doble anomalia postnatal amb cariotip 48,XXYY.
 - El grup Aneu aut-gon inclou dues dobles anomalies prenatales, un cas 48,XXY,+21 i un cas 48,XXY,+21.
 - Les anomalies numèriques-estructurals (Num-estr) inclouen un sol cas prenatal de doble anomalia constituïda per una trisomia 13 per translocació robertsoniana (13;14).
- Les anomalies estructurals (Estr) van ser 66 (24,2%), i constitueixen el segon grup més nombrós. Mentre que la proporció d'anomalies equilibrades (AEE) i en desequilibri (AED) és semblant per a la patologia prenatal (6,4% i 7,4% respectivament), per a la patologia postnatal les AEE suposen un percentatge molt major que les AED (37,6% i 9,4% respectivament).
- Els mosaics (Mos) van ser 19 (6,9% del total d'anomalies). La majoria de casos són mosaics gonosòmics (Mos gon) (n=12). Els cromosomes marcadors (Marc) van ser 5, i tots formen part de cariotips en mosaic.

An crom/Pre-post		Prenatal	Postnatal	Total	%	% per grups	
Num	Aneu	aut	113(60,1%)	14(16,5%)	127	46,2	68,9
		gon	28(14,9%)	21(24,7%)	49	18,3	
	aut-gon	2(1,1%)	0	2	0,7		
	Tripl	9(4,8%)	0	9	3,3		
Num-estr	Aneu-Tra	aut-rob	1(0,5%)	0	1	0,4	
Estr	Equil (AEE)	12(6,4%)	32(37,6%)	44	17,6	24,2	
	Desequil (AED)	14(7,4%)	8(9,4%)	22	6,6		
Mos	Aut	1(0,5%)	1(1,2%)	2	0,7	6,9	
	Gon	6(3,2%)	6(7,1%)	12	4,4		
	Marc	2(1,1%)	3(3,5%)	5	1,8		
Total		188(100%)	85(100%)	273	100	100	

Figura 4.12: Quantitat relativa (%) dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques prenatales i postnatales.



3.3.2 Anàlisi de les anomalies cromosòmiques en relació amb el sexe cromosòmic

L'anàlisi de les freqüències d'anomalies prenatales i postnatales en relació amb el sexe cromosòmic és la següent:

3.3.2.1 Anomalies prenatales

De l'anàlisi de la patologia prenatal per tipus d'anomalia i en relació amb el sexe cromosòmic (taula 4.53) destaca que del total de 188 casos, el 47,9% (n=90) van ser de sexe masculí i el 52,1% (n=98), de sexe femení. Les freqüències d'anomalies de diferent sexe no mostren diferència estadística significativa conjuntament ($p=0,227$).

Taula 4.53: Anomalies cromosòmiques prenatales i sexe cromosòmic.

An crom/Sexe			Masc	%	Fem	%	Total	%	% per grups
Num	Aneu	aut	62	69	51	52	113	60,1	81,4
		gon	9	10	19	19,4	28	14,9	
	aut-gon		2	2,2	0	0	2	1,1	
	Tripl	4	4,4	5	5,1	9	4,8		
Num-Estr	Aneu-Tra	aut-rob	0	0	1	1	1	0,5	
Estr	Equil (AEE)		5	5,6	7	7,1	12	6,4	13,8
	Desequil (AED)		6	6,7	8	8,2	14	7,4	
Mos	Aut		0	0	1	1	1	0,5	4,8
	Gon		2	2,2	4	4,1	6	3,2	
	Marc		0	0	2	2	2	1,1	
Total			90	100	98	100	188	100	100

3.3.2.2 Anomalies postnatales

De l'anàlisi de la patologia postnatal per tipus d'anomalia en relació amb el sexe cromosòmic (taula 4.54) cal destacar que del total de 85 casos, 47 (55,3%) són de sexe masculí i 38 (44,7%) de sexe femení. Les freqüències d'anomalies de diferent sexe mostren diferència estadística significativa conjuntament ($p=0,024$), i en concret pel conjunt d'anomalies numèriques (25 casos de sexe masculí i 10 casos de sexe femení, i són les Aneu gon, i en concret la síndrome de Klinefelter, les que marquen la diferència) i pel conjunt de mosaics (2 casos de sexe masculí i 8 casos de sexe femení, i són els mosaics de monosomia X els que marquen la diferència).

Taula 4.54: Anomalies cromosòmiques postnatales i sexe cromosòmic.

An crom/Sexe			Masc	%	Fem	%	Total	%	% per grups
Num	Aneu	aut	7	14,9	7	18,4	14	16,5	41,2
		gon	18	38,3	3	7,9	21	24,7	
	Tripl	0	0	0	0	0	0		
Estr	Equil (AEE)		17	36,2	17	44,7	32	37,6	47
	Desequil (AED)		5	6,4	3	7,9	8	9,4	
Mos	Aut		0	0	1	2,6	1	1,2	11,8
	Gon		1	2,1	5	13,2	6	7,1	
	Marc		1	2,1	2	5,3	3	3,5	
Total			47	100	38	100	85	100	100

3.4 ANOMALIES CROMOSÒMIQUES NUMÈRIQUES

En aquest apartat es fa una valoració dels següents punts:

- Anàlisi del nombre i tipus de cariotips amb anomalia numèrica
- Anàlisi de les trisomies més freqüents
- Anomalies numèriques en relació amb la indicació per a l'estudi

3.4.1 Anàlisi del nombre i tipus de cariotips amb anomalia numèrica

El nombre de casos amb anomalia numèrica va ser de 188, 153 de prenatals i 35 de postnatals. La T21 va ser l'anomalia numèrica més diagnosticada (n=91, 47,3%).

De les taules 4.55 i 4.56 cal aclarir les següents dades:

- El grup d'altres trisomies autosòmiques (Altr tris aut) inclou un cas de trisomia 16 (T16, 47,XY,+16) i un cas de trisomia 22 (T22, 47,XY,+22), ambdós prenatals. La T16 va ser detectada en TF d'una gestació no evolutiva de 10 sg en una parella amb història d'infertilitat recurrent (amb fórmula obstètrica 0040). La T22 va ser detectada en VC de restes ovulars d'una gestació no evolutiva de 10 sg en una parella amb història d'infertilitat (amb fórmula obstètrica 0010).
- El grup de dobles aneuploïdies (Dobl aneu) inclou un cas prenatal amb fórmula 48,XXY,+21, un cas prenatal amb fórmula 48,XYY,+21 i un cas postnatal amb fórmula 48,XXYY, tots ells ja descrits en l'apartat 3.1.1 Casos amb doble aneuploïdia.
- Pel que fa a les triploïdies (Tripl), es van diagnosticar 9 casos, dels quals 4 tenien una fórmula de 69,XXY i 5 una fórmula 69,XXX, tots ells prenatals.

Respecte a les dades quantitatives exposades a la taula 4.55 destaca el següent:

- La gran majoria de trisomies autosòmiques (T21, T18, T13, Altr tris aut, T13+rob) i 45,X són prenatals.
- La gran majoria de casos 47,XXY són postnatals.

An crom/Pre-post		N prenatals	N postnatals	Total
Aneu	T21	76 (85,4%)	13 (14,6%)	89 (100%)
	T18	27 (96,4%)	1 (3,6%)	28 (100%)
	T13	8 (100%)	0	8 (100%)
	Altr tris aut	2 (100%)	0	2 (100%)
	47,XXY	5 (29,4%)	17(70,6%)	22 (100%)
	47,XYY	4 (100%)	0	4 (100%)
	47,XXX	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)
	45,X	16 (94%)	1 (6%)	17 (100%)
	Dobl aneu	2 (66,6%)	1 (33,3%)	3 (100%)
	T13+rob	1 (100%)	0	1 (100%)
Tripl	69,XXY	4 (100%)	0	4 (100%)
	69,XXX	5 (100%)	0	5 (100%)
Total		153 (81,4%)	35 (18,6%)	188 (100%)

Respecte a les dades quantitatives exposades a la taula 4.56 destaca el següent:

- Les patologies numèriques prenatals més freqüents són la T21(49,7%), la T18 (17,6%) i la 45,X (10,5%).
- Les patologies numèriques postnatales més freqüents són la 47,XXY (48,6%) i la T21(37,1%).

Taula 4.56: Tipus de mostra prenatal o postnatal i tipus d'anomalies numèriques.

An crom/Pre-post		N prenatals	N postnatals	Total
Aneu	T21	76 (49,7%)	13 (37,1%)	89 (47,3%)
	T18	27 (17,6%)	1 (2,9%)	28 (14,9%)
	T13	8 (5,2%)	0 (0%)	8 (4,3%)
	Altr tris aut	2 (1,3%)	0 (0%)	2 (1,1%)
	47,XXY	5 (3,3%)	17(48,6%)	22 (11,7%)
	47,XYY	4 (2,6%)	0 (0%)	4 (2,1%)
	47,XXX	3 (2%)	2 (5,7%)	5 (2,7%)
	45,X	16 (10,5%)	1 (2,9%)	17 (9%)
	Dobl aneu	2 (1,3%)	1 (2,9%)	3 (1,6%)
	T13+rob	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,5%)
Tripl	69,XXY	4 (2,6%)	0 (0%)	4 (2,1%)
	69,XXX	5 (3,3%)	0 (0%)	5 (%)
Total		153 (100%)	35 (100%)	188 (100%)

3.4.2 Anàlisi de les trisomies més freqüents

En aquest apartat es fa una valoració dels següents punts:

- Nombre anual de trisomies autosòmiques prenatals i postnatales detectades
- Trisomies i relació amb el sexe cromosòmic

3.4.2.1 Nombre anual de trisomies autosòmiques detectades

Tot i tractar-se de dades en nombres absoluts, no s'observa una tendència clara d'evolució del nombre de trisomies totals i per tipus (taula 4.57). L'any 2009 està només comptabilitzat fins al mes de juny.

Taula 4.57: Nombre dels diferents tipus de trisomies totals i per tipus detectades segons l'any d'extracció.

Any/Tris	T21			T18			T13			T21+T18+T13		
	Pre	Post	Total	Pre	Post	Total	Pre	Post	Total	Pre	Post	Total
1999	7	0	7	1	0	1	0	0	0	8	0	8
2000	7	1	8	4	0	4	2	0	2	13	1	14
2001	9	0	9	1	0	1	0	0	0	10	0	10
2002	7	0	7	5	1	6	2	0	2	14	1	15
2003	8	1	9	0	0	0	0	0	0	8	1	9
2004	5	2	7	2	0	2	0	0	0	7	2	9
2005	7	2	9	3	0	3	0	0	0	10	2	12
2006	9	3	12	1	0	1	3	0	3	13	3	16
2007	6	0	6	6	0	6	1	0	1	13	0	13
2008	12	3	15	3	0	3	1	0	1	16	3	19
2009	1	1	2	1	0	1	0	0	0	2	1	3
Total	78	13	91	27	1	28	9	0	9	114	14	128

3.4.2.2 Trisomies i relació amb el sexe cromosòmic

La distribució de les diverses trisomies autosòmiques més freqüents segons el tipus de sexe va mostrar el següent (taula 4.58):

- Les diferències de la raó sexual segons el tipus de trisomia no són estadísticament significatives ($p=0,491$). S'observa un excés de fetus mascles amb T21 tal com descriu la bibliografia (Freeman *et al.*, 2007 i Kovaleva, 2010), i un excés de femelles amb T18 (aquesta última dada s'ha de valorar amb prudència a causa de la mida reduïda de la mostra).
- La raó sexual de les diverses trisomies prenatales s'allunya de la dels resultats normals en nascuts vius a la província de Girona en el període 1999-2009 (raó mascle/femella d'1,06) de forma significativa (Institut d'Estadística de Catalunya. Naixements. Per sexe).

Taula 4.58: Raó mascle/femella de les trisomies més freqüents.

Trisomia	Prenatals			Postnatals			
	Pre/post	XY	XX	Raó Masc/Fem	XY	XX	Raó Masc/Fem
T21	45	33		1,36	6	7	0,86
T18	10	17		0,59	1	0	-
T13	5	4		1,25	0	0	-

3.4.3 Anomalies numèriques en relació amb la indicació per a l'estudi citogenètic

La valoració de les anomalies numèriques segons la indicació per a l'estudi s'ha fet per a les anomalies numèriques prenatals i postnatals.

3.4.3.1 Anomalies numèriques prenatals

De la relació de les 153 anomalies i la indicació per a l'estudi cal destacar el següent (taula 4.59):

- La T21 (76 T21+2 Dobl an) va ser detectada més freqüentment per les indicacions de Crib2T+, An eco, Marc eco i EMA. La T18 i la T13 van ser detectades majoritàriament per indicació d'An eco.
- En el cas de les trisomies sexuals 47,XXX, 47,XXY i 47,XYY, només en un dels casos de 47,XYY la indicació va ser de Marc eco per DPR; la resta de casos es van estudiar per indicacions com l'EMA, l'Ang par i els Ant fam.
- La 45,X va ser detectada més freqüentment per les indicacions d'An eco (n=8) i d'Av esp (n=5).
- Les tres indicacions més importants en la detecció dels 114 casos d'Aneu aut més freqüents (T21+T18+T13) van ser en primer lloc el grup An eco+Marc eco (44%), en segon lloc el Crib2T+ (25,4%) i en tercer lloc l'EMA (12,3%).
- La indicació An eco va tenir com a anomalies numèriques més freqüents la T18, la T21 i la 45,X.

Taula 4.59: Anomalies numèriques prenatals i indicacions per a l'estudi.

An crom/Ind	EMA	Crib 1T+	Crib 2T+	An eco	Marc eco	Ang par	An prev	Ant fam	Av esp	Conf pren	EPA	No inf	Total
T21	10	8	24	15	11	1	1	0	0	1	0	5	76
T18	2	1	5	16	1	1	0	0	0	0	0	1	27
T13	2	1	0	5	0	0	0	0	1	0	0	0	9
Altr tris aut	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
47,XXY	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
47,XYY	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	4
47,XXX	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
45,X	0	0	1	8	1	0	0	1	5	0	0	0	16
Dobl aneu	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Tripl	0	1	0	6	0	0	0	0	2	0	0	0	9
Total	21	11	30	50	16	4	1	3	10	1	0	6	153

3.4.3.2 Anomalies numèriques postnatals

De la relació de les 35 anomalies i la indicació per a l'estudi cal destacar el següent (taula 4.60):

- La T21 va ser detectada més freqüentment per la indicació Fen sug. L'únic cas de T18 postnatal es descriu a l'apartat 2.4.1 Freqüència total de les indicacions prenatals i postnatals.
- La 47,XXY va ser detectada més freqüentment per les indicacions de Fen sug i Subf.
- La indicació Fen sug va tenir com a anomalies més freqüents la T21 i la 47,XXY.

Taula 4.60: Anomalies numèriques postnats i indicacions per a l'estudi.

An crom/Ind	Ant fam	Fet an cr	Subf	Dism	Ret psic	Tr Creix	Amen	Fen sug	X fràgil	Fam an cr	Conf pren	No inf	Total
T21	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	0	0	13
T18	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
T13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Altr tris aut	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47,XXY	0	0	6	0	0	0	0	9	1	0	1	0	17
47,XYY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47,XXX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
45,X	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Dobl aneu	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Tripl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	0	6	0	2	0	0	22	1	0	3	0	35

3.5 ANOMALIES CROMOSÒMIQUES ESTRUCTURALS

El nombre total de casos amb anomalia estructural va ser de 67 (inclòs el cas de T13 per translocació robertsoniana), dels quals 27 són prenats i 40 són postnats (taula 4.50), i 44 són equilibrats i 23 són desequilibrats (taula 4.61). S'han agrupat en els següents apartats atenent al tipus d'anomalia:

- Translocació recíproca (en equilibri o no)
- Translocació robertsoniana
- Inversió
- Deleció
- Addició d'origen desconegut
- Cromosoma dicèntric
- Isocromosoma

De l'anàlisi dels diferents tipus d'anomalies destaca que les anomalies més freqüents van ser les translocacions recíproques i les translocacions robertsonianes.

Taula 4.61: Tipus d'anomalies estructurals en equilibri i en desequilibri.

An crom/Equil-desequil	Equil	Desequil	Total
Translocació recíproca	28	8	36 (53,7%)
Translocació robertsoniana	9	1	10 (14,9%)
Inversió	7	-	7 (10,4%)
Deleció	-	6	6 (8,9%)
Addició d'origen desconegut	-	2	1 (1,5%)
Cromosoma dicèntric	-	5	5 (7,5%)
Isocromosoma	-	1	1 (1,5%)
Total	44 (66%)	23 (34%)	67(100%)

3.5.1 Anàlisi de les translocacions recíproques

Es van detectar 36 cariotips amb translocació recíproca en equilibri o sense.

3.5.1.1 Translocacions recíproques en equilibri

Els cariotips en equilibri van ser 28, 8 casos prenats i 20 de postnats. La taula 4.62 mostra les fórmules cromosòmiques, el tipus d'herència i indicació per a l'estudi, a partir del següent:

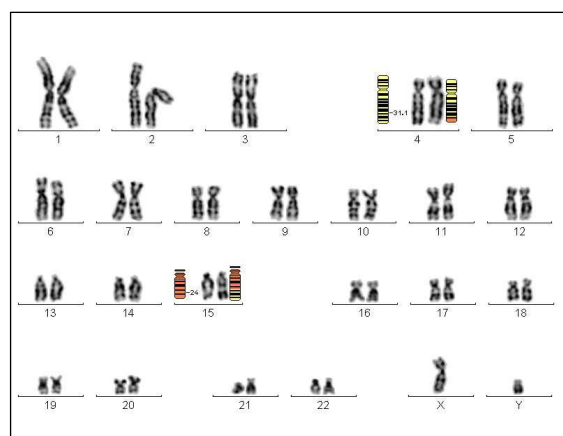
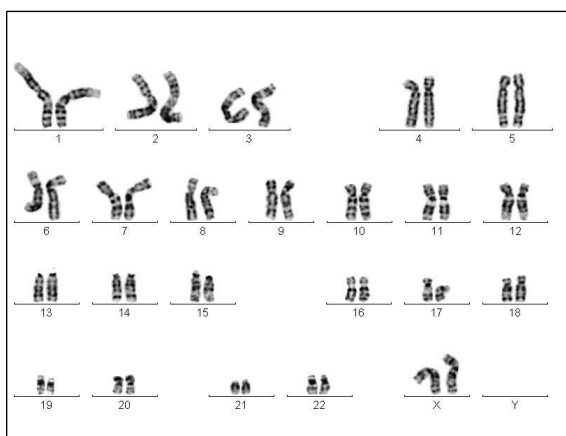
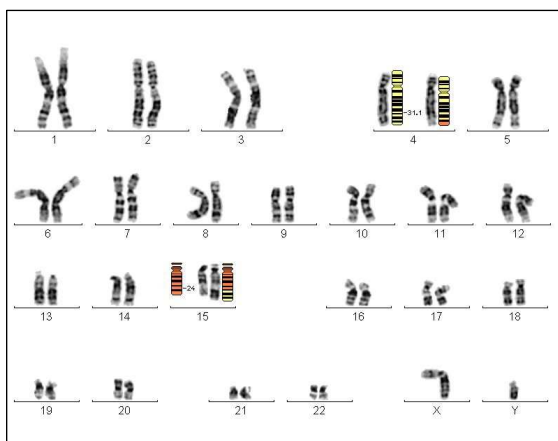
- Les indicacions més freqüents per als casos prenats van ser el Crib2T+ (n=3), l'EMA (n=2) i les An prèv (n=2), que suggereixen que si l'anomalia no era coneguda a la família

es va detectar de manera totalment fortuïta en fer la prova invasiva per d'altres motius. Les indicacions més freqüents per als casos postnatsals van ser la Subf (n=8) i la de "Fetus afecte d'anomalia cromosòmica" (Fet an crom) (n=7), com a eina per poder oferir un consell genètic a la parella atenent a desitjades o futures gestacions respectivament.

- Es desconeix l'herència (desc) de 22 dels 28 casos totals (79% dels casos totals) perquè no estava registrada en les fonts consultades.
- Dels casos *de novo* o que se'n desconeix l'herència destaca l'alt grau de la indicació Subf en el motiu per a l'estudi, indicant la rellevància d'aquestes reorganitzacions en la subfertilitat.
- Els casos familiars coneguts són els següents (marcats amb color al text i a la taula 4.62):
 - Cas de pacient 46.XY,t(4;15)(q31;q24)pat en LA i pacient 46.XY,t(4;15)(q31;q24) en SP. Pacient gestant amb antecedents de 2 avortaments de repetició a la qual es va fer amniocentesi per indicació d'EMA i que va resultar en fetus afecte de translocació recíproca (4;15) aparentment equilibrada d'origen patern. El fetus no presentava troballes ecogràfiques i va néixer de forma prematura a les 36 sg sense anomalies congènites (figures 4.13, 4.14 i 4.15) (C Torrent Roca *et al.*, comunicació personal, 1 de juny del 2007).
 - Cas de pacient 46,XX,t(18;20)(q21.1;q13.2)mat en LA i pacient 46,XX,t(18;20)(q21.1;q13.2) en SP. Pacient amb antecedents de familiars de retard mental i amb quatre parts a terme, dos dels quals van ser prematurs que van morir postpart i que van ser diagnosticats de trisomia parcial del cromosoma 18 i monosomia parcial del cromosoma 20 d'origen matern. Es va fer amniocentesi a la gestació en curs per indicació d'An prèv, i va ser diagnosticada de translocació recíproca (18;20) aparentment equilibrada, que va resultar en part prematur a les 33 sg i sense anomalies congènites. Les ecografies obstètriques havien resultat normals.
 - Cas de pacient 46,XX,t(2;6)(q12;q13)pat en LA i pacient 46,XY,t(2;6)(q12;q13) en SP. Pacient a la qual es va fer amniocentesi per indicació de Crib2T+ amb risc d'1/82 per a T21, i li va ser diagnosticada una translocació recíproca (2;6) fetal aparentment equilibrada d'origen patern. El fetus presentava com a única troballa ecogràfica un RCIU, i va néixer sense anomalies congènites.
 - Cas de pacient 46,XX,t(1;17)(p34.1;p13)mat en LA i pacient 46,XX,t(1;17)(p34.1;p13) en SP. Pacient a la qual es va fer amniocentesi per indicació de Crib2T+ amb risc d'1/92 per a T21, i li va ser diagnosticada una translocació recíproca (1;17) fetal aparentment equilibrada d'origen matern. El fetus no presentava troballes ecogràfiques i va néixer sense anomalies congènites.
 - Cas de pacient pediàtrica 46,XX,t(6;19)(p21.3;q13.3)pat en SP i pacient adult 46,XY,t(6;19)(p21.3;q13.3) en SP. Pacient pediàtrica que va néixer amb omfalocèle i va ser diagnosticada de translocació recíproca (6;19) aparentment equilibrada d'herència paterna. No es va relacionar l'anomalia congènita amb la translocació.

Taula 4.62: Translocacions recíproques en equilibri prenatals i postnatals, tipus d'herència i indicació per a l'estudi.					
Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
46,XY,t(4;15)(q31;q24)	pat	EMA	46,XX,t(2;12)(q13;p11.2)	desc	Subf
46,XX,t(18;20)(q21.1;q13.2)	mat	An prev	46,XX,t(8;10)(p23.1;q22)	desc	Fet an cr
46,XX,t(2;6)(q12;q13)	pat	Crib2T+	46,XY,t(4;15)(q31;q24)	desc	Fet an cr
46,XY,t(3;4)(p23;q21)	desc	Crib2T+	46,XY,t(1;10)(q44;q22)	desc	Subf
46,XX,t(1;13)(p32;q33)	desc	EMA	46,XX,t(12;17)(q24.1;p13)	desc	Fam an cr
46,XX,t(1;17)(p34.1;p13)	mat	Crib2T+	46,XX,t(18;20)(q21.1;q13.2)	desc	Fet an cr
46,XX,t(1;12)(p12;p13)	mat	An prev	46,XX,t(7;9)(q36;p22)	desc	Fet an cr
46,XY,t(3;20)(q23;p11.2)	dn	Ant fam	46,XY,t(2;6)(q12;q13)	desc	Fet an cr
			46,XY,t(1;17)(p23;q25)	desc	Subf
			46,XX,t(1;17)(p34.1;p13)	desc	Fet an cr
			46,XX,t(1;7)(q23;p15)	desc	Subf
			46,XY,t(1;16)(p22;q22)	desc	Subf
			46,XX,t(17;22)(q23;q11.2)	desc	Ant fam
			46,XX,t(4;9)(q27;q22)	desc	Subf
			46,XY,t(5;20)(q33.3;p12)	desc	Subf
			46,XX,t(6;11)(q22.2;q23.3)	desc	Subf
			46,XY,t(6;19)(p21.3;q13.3)	desc	Fet an cr
			46,XY,t(4;9)(q27;q22)	desc	Fam an cr
			46,XX,t(6;19)(p21.3;q13.3)	pat	Dism
			46,XY,t(1;17)(q21.3;q25)	desc	Subf

Figures 4.13, 4.14 i 4.15: Cariotip del cas prenatal 46,XY,t(4;15)(q31;q24)pat amb tinció de bandes G i cariotips parentals corresponents (Laboratori Clínic ICS Girona).



3.5.1.2 Translocacions recíproques en desequilibri

Els cariotips en desequilibri van ser 8, 6 casos prenatals i 2 de postnatals, que es mostren a la taula 4.63 (marcats amb color al text i a la taula 4.63). Per a la majoria de casos prenatals la indicació va ser una troballa ecogràfica i per als casos postnatals va ser Dism o Subf, totes elles indicacions de repercussió fenotípica fruit del desequilibri del cariotip.

Casos prenatals

Els casos prenatals van ser els següents:

- [Pacient 46,XX,der\(8\)t\(8;10\)\(p23.1;q22\)mat](#). Cas de cromosoma derivatiu del 8 d'origen matern detectat en LA en gestant amb història d'un avortament espontani. El fetus presentava higroma quístic septat i flux revers del conducte venós. La parella va optar per una ILE. L'AP va indicar una congestió vascular visceral generalitzada i hipoplàsia renal esquerra (figures 4.16, 4.17 i 4.18) (N Cortés Martínez *et al.*, comunicació personal, 1 de juny del 2007).
- [Pacient 45,XY,-5,der\(21\)t\(5;21\)\(q11;p11\)dn](#). Cas de cromosoma derivatiu del 21 *de novo* i monosomia del cromosoma 5 detectats en LA d'una amniocentesi feta per visualització ecogràfica d'agenèsia del cos callós a les 23 sg en gestant derivada des de l'Hospital de Palamós. Va resultar en òbit fetal. L'AP va informar d'una lleugera dismòrfia facial i va corroborar una agenèsia completa del cos callós (M Alsius Suñer *et al.*, comunicació personal, 21 de setembre del 2007). Aquest cas es tracta d'una síndrome del *cri du chat* per translocació del cromosoma 5 amb un cromosoma acrocèntric i pèrdua del braç curt del cromosoma 5.
- [Pacient 46,XX,der\(7\)t\(7;9\)\(q36;p22\)mat](#). Cas de cromosoma derivatiu del 7 d'origen matern detectat en LA en parella amb història d'esterilitat. El fetus presentava holoprosencefàlia, hipotelorisme i TN augm. La parella va optar per una ILE. L'AP va indicar RCIU, immaduresa visceral generalitzada i hipotelorisme.
- [Pacient 45,XX,der\(16\)t\(16;22\)\(p13.3;q11.2\),-22dn](#). Cas de monosomia del 22 i cromosoma derivatiu del 16 *de novo* detectats a les 20 sg en LA de gestant derivada des de l'Hospital de Palamós. La determinació de la síndrome de Di George va resultar negativa. Aparentment el fetus no presentava troballes ecogràfiques. La parella, d'ètnia caucàsica, va optar per una ILE. L'AP va informar d'absència de malformacions externes i internes.
- [Pacient 45,XX,-15,der\(18\)t\(15;18\)\(q11.1;p11.1\)dn](#). Cas de cromosoma derivatiu del 18 *de novo* i monosomia del 15 detectats a les 15 sg en VC. En tractar-se d'un cas no heretat es va fer la confirmació del diagnòstic en LA. El fetus presentava únicament una TN augm. El risc del Crib1T va ser d'1/273 per a T21. La parella, d'ètnia caucàsica, va optar per una ILE. L'AP va informar d'absència de malformacions externes i internes.

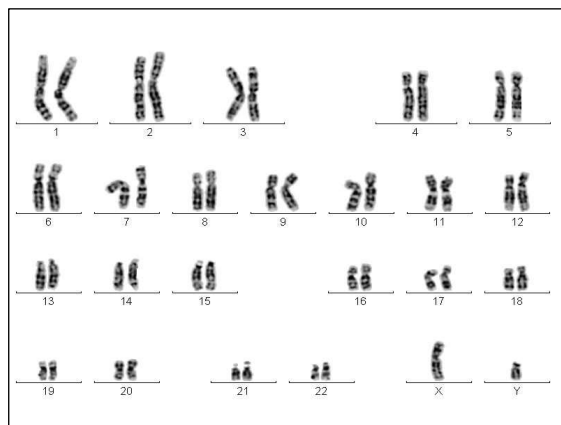
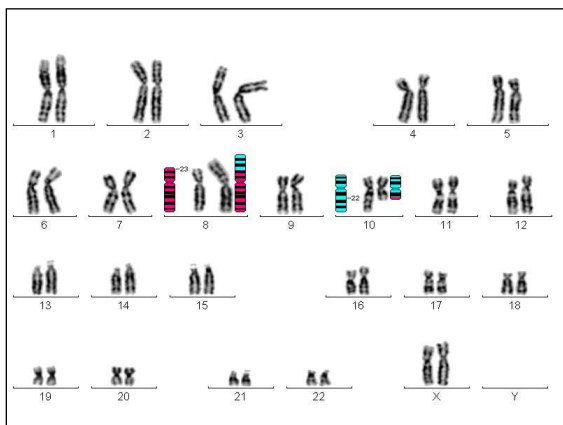
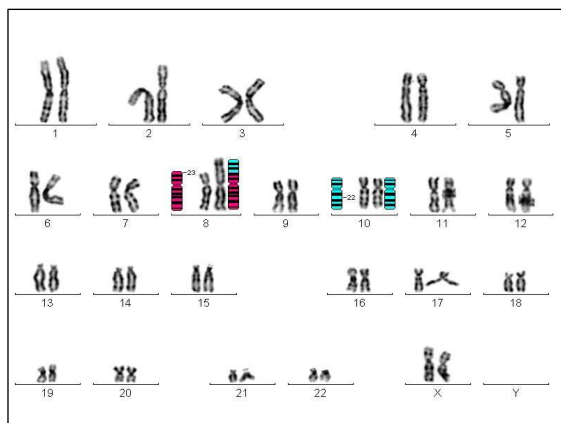
Casos postnatals

Els casos postnatals van ser els següents:

- [Pacient 46,XX,ish der\(X\)t\(X;Y\)\(p22.3;p11.3\)\(SRY+\)pat](#). Cas de cromosoma derivatiu del cromosoma X d'herència paterna per translocació del gen SRY(Yp11.3) sobre el braç curt d'un dels cromosomes X, detectat en SP d'un individu de fenotip masculí amb història d'azoospermia.
- [Pacient 46,XY,der\(5\)t\(5;7\)\(q35;q22\)pat](#). Cas de cromosoma derivatiu del 5 d'herència paterna en nadó que ja prenatalment presentava RCIU i cardiopatia. A nivell postnatal va presentar signes de macrocefàlia, fissura palatina, peu bot dret, AUU, falta del testicle dret, disgenèsia parcial del cos callós i insuficiència cardíaca. El pacient va ser un èxitus en període neonatal.

Taula 4.63: Translocacions recíproques en desequilibri prenatales i postnatales, tipus d'herència i indicació per a l'estudi.					
Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
46,XX,der(8)t(8;10)(p23.1;q22)	mat	An eco	46,XX,ish	pat	Subf
45,XY,-5,der(21)t(5;21)(q11;p11)	dn	An eco	der(X)t(X;Y)(p22.3;p		
46,XX,der(7)t(7;9)(q36;p22)	mat	An eco	11.3)(SRY+)	pat	Dism
45,XX,der(16)t(16;22)(p13.3;q11.2),-22	dn	Crib2T+	46,XY,der(5)t(5;7)(q		
45,XX,-15,der(18)t(15;18)(q11.1;p11.1)	dn	Marc eco	35;q22)		
45,XX,-15,der(18)t(15;18)(q11.1;p11.1)	dn	Conf			

Figures 4.16, 4.17 i 4.18: Cariotip del cas prenatal 46,XX,der(8)t(8;10)(p23.1;q22)mat amb tinció de bandes G i cariotips parentals corresponents (Laboratori Clínic ICS Girona).



3.5.2 Anàlisi de les translocacions robertsonianes

Els cariotips amb translocació robertsoniana van ser 10, 3 casos prenatales i 7 de postnatales (taula 4.64), i destaca el següent:

- Del total de fusions centríques, la translocació (13;14) va ser la més freqüent (8 casos), i es va detectar només un cas de translocació (13;21) i un altre de (14;15).
- El grup d'indicacions postnatales Ant fam+Fam an crom+Fet an crom (n=4), indiquen la prevalença i freqüent transmissió d'aquestes anomalies a través de la descendència familiar.

Taula 4.64: Translocacions robertsonianes prenatales i postnatales, tipus d'herència i indicació per a l'estudi.					
Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	mat	Crib2T+	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	mat	Ant fam
45,XY,rob(13;21)(q10;q10)	desc	Ant fam	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	desc	Ant fam
46,XX,+13,rob(13;14)(q10;q10)	desc	An eco	45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	desc	Fet an cr
			45,XY,rob(14;15)(q10;q10)	desc	Subf
			45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	desc	Disf
			45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	desc	Fam an cr
			45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	desc	Subf

3.5.3 Anàlisi de les inversions

Es van detectar 7 inversions, 2 casos prenatales i 5 de postnatales, que es mostren a la taula 4.65:

Casos prenatales

Els 2 casos d'inversions prenatales van ser de tipus autosòmic:

- Pacient 46,XX,inv(7)(p13q32). Cas d'inversió pericèntrica del cromosoma 7 d'herència desconeguda en fetus de gestant de 42 anys remesa a l'Hospital Dr. Josep Trueta des d'una consulta privada. Se li va fer l'amniocentesi per Crib2T+ amb un risc d'1/50 per a T21. Es desconeix l'herència, el resultat de l'ecografia obstètrica i el seguiment de la gestació. En tot cas aquesta pacient no consta en el registre d'ILE de l'hospital.
- Pacient 46,XX,inv(4)(p12p16)dn. Cas d'inversió paracèntrica del cromosoma 4 *de novo* en fetus de gestant remesa a l'Hospital Dr. Josep Trueta des d'una consulta privada. Se li va fer amniocentesi per Ang par. Com que el punt de tall 4p16 inclou la regió de microdeleció de la síndrome de Wolff (una regió d'unes 500 kb en el segment 4p16.3 del braç curt del cromosoma 4), la parella, amb prèvia consulta de consell genètic i davant la possibilitat d'una microreorganització cromosòmica en els punts de trencament del cromosoma que comportés una deleció de la zona en qüestió, va optar per fer una ILE (Zollino *et al.*, 2000).

Casos postnatales

Les inversions postnatales van ser també de tipus autosòmic:

- Cas de dues pacients 46,XX,inv(16)(p13.1q22)pat i pacient 46,XY,inv(16)(p13.1q22). Cas d'inversió pericèntrica del cromosoma 16 d'herència paterna en dues germanes d'ètnia negra a les quals es va fer el cariotip en SP per indicació de "Retard psicomotriu" (Ret psic). El pare tenia de forma aparent un fenotip normal segons el metge de capçalera, si bé no se'l va estudiar més clínicament. Aquest cas planteja el dubte de si la reorganització estructural podia afectar el gen CBP de la síndrome de Rubinstein-Taybi en el locus 16p13.3; tot i que el punt de trencament del braç curt del cas en qüestió era en 16p13.1, la citogenètica no pot sempre informar exactament dels punts de tall (Lacombe *et al.*, 1992 i Tommerup *et al.*, 1992). Tampoc no es va fer un estudi físic d'extremitats a cap d'ells per veure si tenien deformació dels dits. El cas va quedar sense solucionar en aquell moment i no se'n sap res més fins al moment de l'anàlisi en aquest treball.
- Pacient 46,XY,inv(1)(p13q11). Cas d'inversió pericèntrica del cromosoma 1 aparentment equilibrada i d'herència desconeguda en home al qual es va fer el cariotip en SP per esterilitat i oligospermia. Segons l'informe citogenètic, la raresa de la inversió va fer que la fórmula cromosòmica no es pogués relacionar amb l'efecte fenotípic.

- Pacient 46,XX,inv(12)(p11.1q13.3). Cas d'inversió pericèntrica del cromosoma 12 d'herència desconeguda en una dona a la qual es va fer el cariotip en SP per infertilitat (tenia antecedents d'un ou buit i d'un avortament espontani).

Taula 4.65: Inversions prenatales i postnatales, tipus d'herència i indicació per a l'estudi.

Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
46,XX,inv(7)(p13q32) 46,XX,inv(4)(p12p16)	desc dn	Crib2T+ Ang par	46,XX,inv(16)(p13.1q22) 46,XX,inv(16)(p13.1q22) 46,XY,inv(16)(p13.1q22) 46,XY,inv(1)(p13q11) 46,XX,inv(12)(p11.1q13.3)	pat pat desc desc desc	Ret psic Ret psic Fam an cr Subf Subf

3.5.4 Anàlisi de les delecions

Les delecions detectades van ser 6, 3 casos prenatales i 3 casos postnatales (taula 4.66). Totes les indicacions registrades responen a una repercussió fenotípica fruit del desequilibri del cariotip.

Casos prenatales

Els casos de delecions prenatales van ser els següents:

- Pacient 46,XY,del(7)(q11.2q21). Cas de deleció intersticial del cromosoma 7 d'herència desconeguda en LA de pacient gestant de 40 anys per indicació d'An eco. Les troballes ecogràfiques van ser una tetralogia de Fallot, un peu bot esquerre, una agenèsia renal i una AUU. La gestació va ser assolida a partir de donació d'ovòcits i espermatozous. El cas es va perdre i per tant es desconeix el seguiment de la gestació. L'anomalia cardíaca i l'agenèsia renal coincideixen amb d'altres casos descrits (Klep-De Pater *et al.*, 1979, Crawford *et al.*, 1979, Roberts *et al.*, 1998). Les delecions del cromosoma 7 que afecten el locus 7q21 solen cursar amb ectrodactília (apartat 6.3.3, taula 4.109) i, si l'ecografia d'aquest cas es va fer abans de les 20 sg (dada que es desconeix), pot ser que aquest signe no s'arribés a visualitzar.
- Pacient 46,XY,del(5)(p13)dn. Cas de deleció terminal del cromosoma 5 (síndrome del *cri du chat*) *de novo* en LA de gestant derivada des de l'Hospital de Palamós. Tenia una història d'avortaments de repetició i l'amniocentesi es va fer per indicació d'An eco. Les troballes ecogràfiques van ser un oligoamni, un RCIU i una centralització de la circulació. L'AP va informar d'una malposició d'extremitats inferiors i dels dits del peu esquerre, i finestra pericàrdica amb hemopericardi. La gestació va acabar en ILE a les 21 sg, davant del fet que aproximadament el 10% de nadons moren cap a l'any de vida a causa de problemes cardíacs agreujats, infeccions o asfíxia. En tot cas, l'afectació fenotípica en nens i adults és realment greu (Schinzel, 2001).
- Pacient 46,XX,?del(21)(q?21). Cas de cromosoma 21 aparentment delecionat en el braç llarg, però amb l'interrogant de si es tractava realment d'una deleció o d'una herència desequilibrada d'una translocació recíproca d'algun dels progenitors. L'herència era desconeguda i va ser detectat en LA d'una gestació d'una parella sense antecedents. El fetus presentava una CIV, una malposició del primer dit del peu esquerre, una melsa accessòria, una hidrocefàlia lleu, una AUU i una sospita d'agenèsia del cos callós. La parella, davant les troballes ecogràfiques greus, va optar per una ILE. L'AP va corroborar les troballes ecogràfiques.

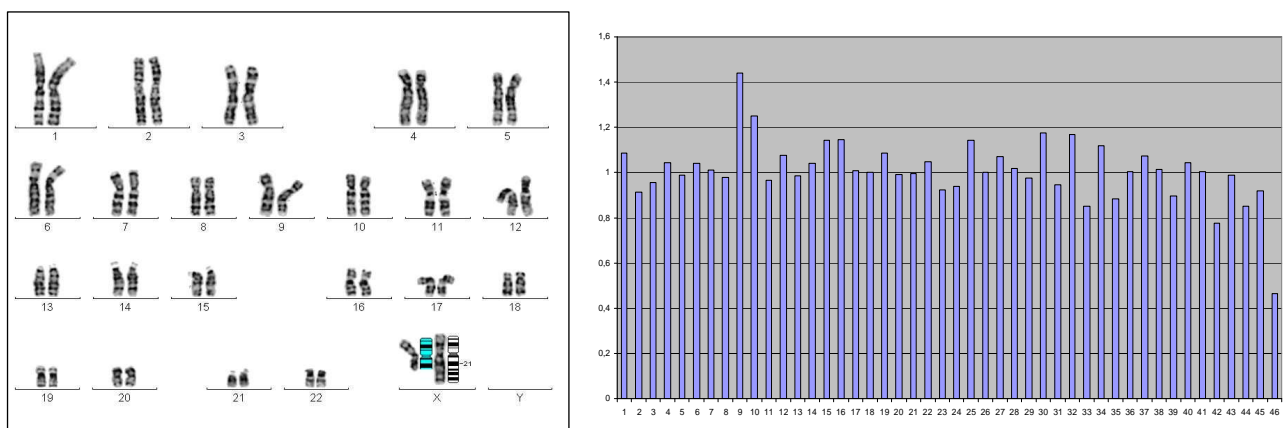
Casos postnatales

Els casos de delecions postnatales van ser els següents:

- Pacient 46,X,del(X)(q22). Cas de deleció terminal del braç llarg del cromosoma X d'herència desconeguda en SP de pacient de 28 anys de l'Hospital de Sta. Caterina per indicació d'amenorrea, afecte de fallida ovàrica prematura i amb genitals ecogràficament atròfics. La talla i el coeficient intel·lectual eren normals, i també el pèl púbic i el desenvolupament mamari. El perfil hormonal mostrava un hipogonadisme hipergonadòtrof. L'histograma obtingut per la metodologia d'MLPA (que detecta les regions subtelo mèriques dels cromosomes del cariotip) determinat a l'Hospital Clínic de Barcelona, va confirmar que el tipus de deleció aparent era terminal en el braç llarg del cromosoma X i no pas de tipus intersticial (figures 4.19 i 4.20) (M Alsius Suñer *et al.*, comunicació personal, 30 de maig del 2008).
- Pacient 46,XX,del(5)(p15.1). Cas de deleció terminal *de novo* (síndrome del *cri du chat*) del cromosoma 5 en SP de nadó de 6 mesos d'edat per indicació de Dism, afecte de RCIU, de peu bot, de plec palmar únic, de cardiopatia, d'implantació baixa de les orelles i de microcefàlia. Es desconeix la història prenatal i el seguiment clínic postnatal.
- Pacient 46,XY,?del(18)(18q?22.1). Cas de deleció del cromosoma 18 d'herència desconeguda i detectada en SP cultivada per metodologia d'alta resolució en home d'ètnia marroquina afecte de fàcies sindròmica, hipotiroidisme, persistència de la vena cava superior esquerra, retard ponderal i retard psicomotriu. L'informe citogenètic informa de la possibilitat que el cromosoma 18 descrit pugui ser el resultat d'una deleció terminal amb possible ruptura en la regió 18q22.1 o bé sigui fruit de l'herència desequilibrada d'una translocació familiar.

Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
46,XY,del(7)(q11.2q21)	dn	An eco	46,X,del(X)(q22)	desc	Amen
46,XY,del(5)(p13)	dn	An eco	46,XX,del(5)(p15.1)	dn	Dism
46,XX,?del(21)(q?21)	desc	An eco	46,XY,?del(18)(18q?22.1)	desc	Dism

Figures 4.19 i 4.20: Cariotip del cas prenatal 46,XX,del(X)(q22) amb tinció de bandes G. Histograma del MLPA (Hospital Clínic de Barcelona i Laboratori Clínic ICS Girona).



3.5.5 Anàlisi de les addicions d'origen desconegut

Es van detectar dues addicions prenatales i no es van detectar addicions postnatales. Els casos van ser els següents (taula 4.67):

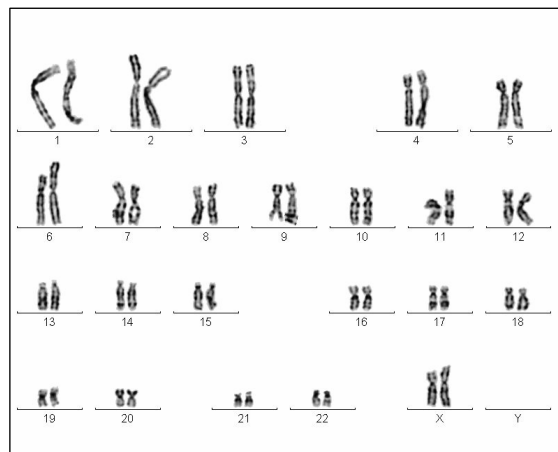
- Cas 46,XX,add(6)(p25)dn. Cas d'addició del cromosoma 6 *de novo* detectat en LA d'una parella gestant d'ètnia magrebina que va decidir continuar l'embaràs. El fetus va néixer per cesària per risc fetal i de forma prematura a les 32-33 sg, i va morir al cap d'unes

hores postpart. Les anomalies ecogràfiques van ser un vessament pleural, una hidropesia i com a marcador ecogràfic el fetus presentava una AUU (figura 4.21).

- **Cas 46,X,add(Y)(p?)dn.** Cas d'addició del cromosoma Y *de novo* detectat en LA amb una regió clara amb bandes G en l'extrem p terminal. L'anàlisi amb bandes C va mostrar un braç p augmentat de mida, que conservava l'heterocromatina en l'extrem q terminal. La parella, d'ètnia caucàsica, tenia antecedents d'anomalia prèvia per cariotip mos 45,X/47,XXX. Va optar per una ILE en ambdós casos. L'informe d'AP va informar d'una malposició de testicles a la cavitat abdominal.

Taula 4.67: Addicions d'origen desconegut prenatals i postnatals, tipus d'herència i indicació per a l'estudi.					
Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
46,XX,add(6)(p25)	dn	An eco			
46,X,add(Y)(p?)	dn	An prèv	-	-	-

Figura 4.21: Cariotip del cas prenatal 46,XX,add(6)(p25)dn amb tinció de bandes G (Laboratori Clínic ICS Girona).



3.5.6 Anàlisi dels cromosomes dicèntrics

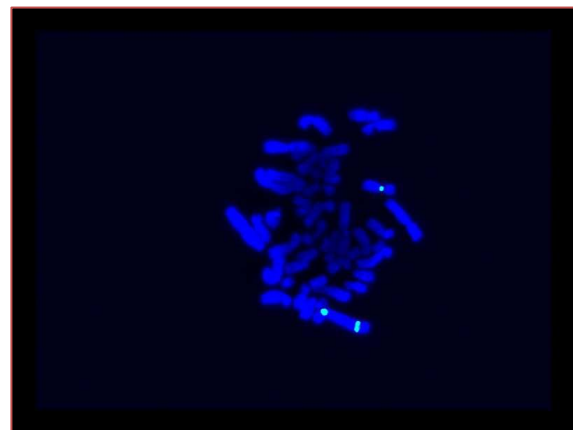
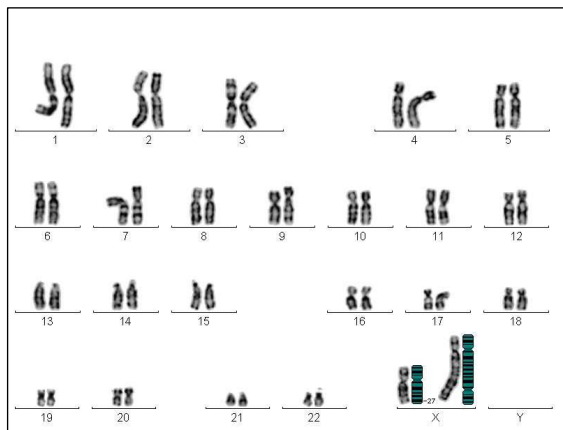
Es van detectar 5 casos de cromosomes dicèntrics i de 2 tipus; dos dels quals eren prenatals i 3 eren postnatals (taula 4.68):

- **Cas familiar de 4 pacients 45,X,psu dic(Y;22)(q12;p11.2)pat** (2 casos en LA i 2 casos en SP). Cromosoma pseudodicèntric Y;22 d'origen patern en la segona gestació d'una parella caucàsica sense antecedents personals i detectat en LA per indicació de Crib2T+ amb risc d'1/181 per T18. Els pares i el germà del fetus no presentaven anomalies fenotípiques. No hi havia troballes ecogràfiques. La gestació va seguir endavant i el fetus no va presentar anomalies congènites. L'anàlisi citogenètica es va fer també a través d'un estudi de l'Hospital Clínic de Barcelona a 11 homes i una dona de la família (4 generacions), i van resultar tots aparentment sans i amb una fertilitat normal, i tots els homes de la família eren portadors del cromosoma en qüestió. La història familiar mostra absència d'avortaments i aneuploidies sexuals en la descendència. Els dos casos prenatals i els dos de postnatals presentats en aquest treball pertanyen, doncs, a aquesta família i es presenten en aquest treball perquè els cariotips es van fer a l'Hospital Dr. Josep Trueta (Morales *et al.*, 2007).
- **Pacient 46,X,psu idic(X)(q27) en SP.** Cas de cromosoma X pseudoisodicèntric en pacient caucàsica amb amenorrea primària, gònades intactes, pèl púbic i desenvolupament mamari normals, i talla i coeficient intel·lectuals normals. El marcatge del cariotip amb una

sonda FISH centromèrica de l'X en metafase fet al Laboratori Clínic ICS Girona va confirmar la dotació cromosòmica X del cromosoma dicèntric i la inactivació per descondensació del material gènic d'un dels dos centròmers (figures 4.22 i 4.23) (M Alsius Suñer *et al.*, comunicació personal, 30 de maig del 2008).

Taula 4.68: Cromosomes dicèntrics prenats i postnats, tipus d'herència i indicació per a l'estudi.					
Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
45,X,psu dic(Y;22)(q12;p11.2)	pat	Ant fam	45,X,psu dic(Y;22)(q12;p11.2)	pat	Fet an cr
45,X,psu dic(Y;22)(q12;p11.2)	pat	An prev	45,X,psu dic(Y;22)(q12;p11.2)	pat	Ant fam
			46,X,psu idic(X)(q27)	desc	Amen

Figures 4.22 i 4.23: Cariotip del cas postnatal 46,X,psu idic(X)(q27) amb tinció de bandes G i imatge corresponent de FISH centromèrica en metafase (Laboratori Clínic ICS Girona).



3.5.7 Anàlisi dels isocromosomes

Es van detectar dos casos d'isocromosoma, un cas prenatal i un altre de postnatal (taula 4.69):

- Pacient 46,X,i(X)(q10). Cas d'isocromosoma de l'X *de novo* en LA de fetus amb cardiopatia. La determinació de la síndrome de Di George va ser negativa. La parella, d'ètnia caucàsica, tenia un fill sa i antecedents de dos avortaments espontanis; va optar per una ILE.
- Pacient 46,X,psu idic(X)(q27). Cromosoma pseudoisodicèntric postnatal presentat com a cromosoma dicèntric en l'apartat 3.5.6. A efectes pràctics de tractament de dades en aquest treball s'ha comptabilitzat com a cromosoma dicèntric.

Taula 4.69: Isocromosomes prenats i postnats, tipus d'herència i indicació per a l'estudi.					
Prenatal	Herència	Indicació	Postnatal	Herència	Indicació
46,X,i(X)(q10)	dn	An eco	46,X,psu idic(X)(q27)	desc	Amen

3.6 ANOMALIES CROMOSÒMIQUES EN MOSAIC

El nombre total de mosaics va ser de 19, dels quals 9 són prenats i 10 són postnats. Els cariotips amb cromosoma marcador s'han inclòs en aquest apartat per formar part tots de mosaics. En algunes fórmules cromosòmiques presentades hi manca el nombre de cèl·lules de cada línia, la raó és que els cultius cel·lulars eren de tipus *in situ*, i per a cada cas l'informe descriu posteriorment i de forma detallada les freqüències de colònies anòmales observades per cultiu. La presentació dels casos s'ha fet en dos apartats:

- Mosaics numèrics
- Mosaics numèrics-estructurals.

3.6.1 Mosaics numèrics

Els mosaics numèrics s'han diferenciat en prenatals i postnatals, i dins d'aquests grups en mosaics autosòmics, mosaics gonosòmics i mosaics amb cromosoma marcador. Dels casos detectats cal destacar el següent:

- Es van detectar un total de 16 mosaics numèrics, 8 casos prenatals i 8 de postnatals, marcant en color els casos familiars tant en el text com a la taula 4.70.
- Els tipus de mosaic predominants van ser els que tenen una línia monosòmica per al cromosoma X (n=8) i els que tenen una línia amb un cromosoma marcador (n=5) (taula 4.70).
- Els tipus de mostra i indicacions per a la determinació del cariotip van ser diverses, i no es pot destacar una tendència clara (taules 4.71, 4.72 i 4.73).

Casos prenatals

Els casos de mosaics numèrics prenatals van ser els següents:

Mosaic autosòmic

- Pacient mos 47,XX,+12[3]/46,XX[70]dn. Gestant amb història prèvia d'esterilitat primària i provinent d'una consulta privada que va ser remesa a l'Hospital Dr. Josep Trueta per diagnòstic citogenètic prenatal de mosaic del cromosoma 12 *de novo* en LA. El fetus presentava DPR i polihidramni i la parella va optar per una ILE a les 21 sg. L'informe d'AP va mostrar absència de malformacions externes i internes. Les troballes ecogràfiques d'aquest cas no estan descrites en altres estudis consultats (Richer *et al.*, 1977, Patil *et al.*, 1983, Leschot *et al.*, 1988, Von Koskull *et al.*, 1999, English *et al.*, 1994, Bischoff *et al.*, 1995, DeLozier-Blanchet *et al.*, 2000, Staas *et al.*, 2003, Boulard *et al.*, 2006, Preetpal *et al.*, 2011) (apartat 6.3.4, taula 4.110).

Mosaics gonosòmics

- Pacient mos 45,X[13]/46,XX[78]. Gestant amb antecedent personal d'un avortament espontani a la qual es va fer amniocentesi per indicació d'EMA, i va resultar un mosaic amb una línia 45,X. No hi havia troballes ecogràfiques i la gestació va seguir endavant. El nounat no va presentar anomalies congènites aparents (apartat 6.3.4, taula 4.112).
- Pacient mos 45,X[30]/46,XX[70]. Gestant amb antecedent personal de dos avortaments espontanis a la qual es va fer amniocentesi per una concentració sèrica de PAPP-A baixa, i va resultar un mosaic amb una línia 45,X. Com a única troballa ecogràfica es va detectar un RCIU i la gestació va seguir endavant. El nounat no va presentar anomalies congènites aparents (apartat 6.3.4, taula 4.112).
- Pacient mos 45,X/47,XXX. Gestant amb antecedent personal d'ILE per antecedent de fetus amb cariotip 46,X,add(Y)(p?)dn a la qual es va fer amniocentesi per An prèv, i va resultar un mosaic amb dues línies anòmales, una amb monosomia X i l'altra amb triple X. El fetus presentava higroma quístic que es va estendre en edema generalitzat, ascites i QPC, i va morir a les 16 sg. L'informe d'AP va confirmar les troballes ecogràfiques i a més a més va informar d'hipoplàsia ovàrica (apartat 6.3.4, taula 4.113).
- Pacient mos 45,X/46,XY. Gestant amb antecedent personal de dos avortaments espontanis i una ILE per T21 a la qual es va fer amniocentesi per An prèv, i va resultar un mosaic deb 45,X i amb component de cromosoma Y. No hi havia troballes ecogràfiques. La parella va optar per una ILE a les 19+6 sg. L'informe d'AP va notificar només uns

testicles intraabdominals amb absència d'altres malformacions externes i internes (apartat 6.3.4, taula 4.114).

- Pacient mos 45,X[95]/46,XY[5]. Gestant amb història d'un avortament espontani a la qual es va fer amniocentesi per EMA, i va resultar un mosaic de 45,X i amb component de cromosoma Y. No hi havia troballes ecogràfiques. La parella va optar per una ILE a les 21 sg. L'informe d'AP va notificar absència de malformacions externes (apartat 6.3.4, taula 4.114).

Mosaics amb cromosoma marcador

- Pacient mos 47,XX,+mar[16]/46,XX[84]dn. Gestant amb antecedent personal d'un avortament espontani a la qual es va fer amniocentesi per voluntat parental per corroborar un diagnòstic prenatal de presència d'un cromosoma marcador fetal *de novo* fet en un altre centre, que va confirmar el diagnòstic. Per metodologia de FISH es va comprovar amb sondes centromèriques que el marcador no provenia dels cromosomes 13, 14, 15, 21, 22, X ni Y. No hi havia troballes ecogràfiques. La gestació va seguir endavant i el part va tenir lloc per cesària per sospita de patiment fetal, i va resultar un nadó amb anquiloglòssia com a única anomalia congènita.
- Pacient mos 47,XX,+mar/46,XXdn. Gestant a la qual es va fer amniocentesi per edat paterna avançada de 48 anys, i va resultar un mosaic amb un cromosoma marcador *de novo*. El marcador era petit, d'origen desconegut, negatiu per bandes NOR, i que per tinció de bandes C evidenciava la presència d'un centròmer i era negativa per a la resta del marcador. L'ecografia fetal va diagnosticar una CIV, que va ser confirmada per a l'estudi d'AP posterior a la ILE.

Casos postnatsals

Els casos de mosaics numèrics postnatsals van ser els següents:

Mosaic autosòmic

- Pacient mos 47,XX,+21[3]/46,XX[157]. Pacient amb antecedent d'un fill i d'un fetus amb T21 d'origen matern, evidenciat per la comparació per QF-PCR dels patrons d'ADN d'ambdós progenitors, el fill previ i el fetus afectats. El fet va suggerir la possibilitat que es tractés de dos casos de no disjunció en meiosi I materna, o bé que fos un mosaic matern somàtic i/o gonadal de T21. El mosaic somàtic en la pacient es va confirmar per diagnòstic citogenètic en SP. Una tercera gestació va resultar en un fetus cromosòmicament normal. La pacient no tenia trets dismòrfics de la síndrome i presentava un desenvolupament intel·lectual normal, de la mateixa manera que ho indica la casuística consultada (Kohn *et al.*, 1970, Linné, 1979, Robinson *et al.*, 1995, Wallerstein *et al.*, 2000, Frias *et al.*, 2002, Cui *et al.*, 2007) (apartat 6.3.4, taula 4.111).

Mosaics gonosòmics

- Pacient mos 45,X[29]/46,XX[71]. Pacient pediàtrica a la qual es va fer un cariotip en SP com a confirmació d'un diagnòstic prenatal de mosaic de 45,X amb fórmula mos 45,X[30]/46,XX[70]. La nena no presentava anomalies congènites segons l'ecocardiografia i la revisió clínica pediàtrica (apartat 6.3.4, taula 4.112).
- Pacient mos 45,X[4]/46,XX[96]. Pacient gestant de 42 anys amb antecedent d'un avortament espontani per mola parcial a la qual es va fer una amniocentesi per EMA, i va resultar un cariotip 47,XXY. El cariotip constitucional de la gestant va resultar ser un mosaic de 45,X en una proporció baixa del 4% de difícil interpretació, ja que la literatura

accepta un petit i creixent percentatge de pèrdua del cromosoma X fins aproximadament del 5% en relació amb l'edat (Guttenbach *et al.*, 1995) (apartat 6.3.4, taula4.112).

- Pacient mos 45,X[5]/46,XX[95]. Pacient de 46 anys a la qual es va fer un cariotip en SP per Fen sug de 45,X, obèsitat, dèficit d'hormona del creixement i cadira turca buida, i va resultar un mosaic de 45,X. La interpretació és igualment delicada com per al cas anterior (Guttenbach *et al.*, 1995) (apartat 6.3.4, taula4.112).
- Pacient mos 47,XXX[3]/46,XX[97]. Pacient de 41 anys a la qual es va fer un cariotip en SP per esterilitat, i va resultar un mosaic de trisomia X en molt baixa proporció. La pacient va quedar embarassada més tard. La correlació del mosaic en baixa proporció amb el fenotip és dubtosa.

Mosaics amb cromosoma marcador

- Pacient mos 47,XX,+mar[9]/46,XX[81]. Pacient pediàtrica amb anquiloglossia congènita a la qual es va fer un cariotip en SP com a confirmació d'un diagnòstic prenatal de **mos 47,XX,+mar[16]/46,XX[84]**, i va resultar en unes línies cel·lulars postnats de proporcions comparables a les prenats.
- Pacient mos 47,XX,+mar[51]/46,XX[49]mat. Pacient pediàtric de 5 anys no dismòrfic i amb retard maduratiu que afectava l'aprenentatge i les relacions socials. Se li va fer un estudi de cromosoma X fràgil que va resultar negatiu i un cariotip en SP que va diagnosticar un mosaic amb cromosoma marcador d'origen matern. El marcador era petit, d'origen desconegut, positiu per bandes NOR en els dos extrems distals i positiu per bandes C en dues petites regions separades entre sí per una regió que no marcava ni per bandes NOR ni per bandes C. Es desconeix si es va caracteritzar el marcador per citogenètica molecular, tot i que les tincions de bandes NOR i bandes C indiquen que podria ser de tipus pseudocèntric i bisatel·litzat, freqüentment provinent dels cromosomes 15 o 22.
- Pacient mos 47,XX,+mar[1]/46,XX[99]. Pacient a la qual es va fer un cariotip en SP per determinar l'herència del cariotip **mos 47,XX,+mar[51]/46,XX[49]** del seu fill.

Taula 4.70: Anomalies cromosòmiques prenats i postnats en mosaic numèric.	
Mosaic autosòmic	
Prenatal	Postnatal
mos 47,XX,+12[3]/46,XX[70]	mos 47,XX,+21[3]/46,XX[157]
Mosaic gonosòmic	
Prenatal	Postnatal
mos 45,X[13]/46,XX[78] mos 45,X[30]/46,XX[70] mos 45,X/47,XXX mos 45,X/46,XY mos 45,X[95]/46,XY[5]	mos 45,X[29]/46,XX[71] mos 45,X[4]/46,XX[96] mos 45,X[5]/46,XX[95] mos 47,XXX[3]/46,XX[97]
Mosaic amb cromosoma marcador	
Prenatal	Postnatal
mos 47,XX,+mar[16]/46,XX[84] mos 47,XX,+mar/46,XX	mos 47,XX,+mar[9]/46,XX[81] mos 47,XX,+mar[51]/46,XX[49] mos 47,XX,+mar[1]/46,XX[99]

Taula 4.71: Mosaics numèrics d'autosomes, tipus de mostra i indicació per a l'estudi.		
Fórmula cromosòmica	Mostra	Indicació
mos 47,XX,+12[3]/46,XX[70]	LA	Ang par
mos 47,XX,+21[3]/46,XX[157]	SP	Fet an crom

Taula 4.72: Mosaics numèrics de gonosomes, tipus de mostra i indicació per a l'estudi.

Fórmula cromosòmica	Mostra	Indicació
mos 45,X[13]/46,XX[78]	LA	EMA
mos 45,X[30]/46,XX[70]	LA	Crib1T+
mos 45,X/47,XXX	LA	An prev
mos 45,X/46,XY	LA	Ant fam
mos 45,X[95]/46,XY[5]	LA	EMA
mos 45,X[29]/46,XX[71]	SP	Conf pren
mos 45,X[4]/46,XX[96]	SP	Fet an crom
mos 45,X[5]/46,XX[95]	SP	Fen sug
mos 47,XXX[3]/46,XX[97]	SP	Subf

Taula 4.73: Mosaics numèrics amb cromosoma marcador, tipus de mostra i indicació per a l'estudi.

Fórmula cromosòmica	Mostra	Indicació
mos 47,XX,+mar[16]/46,XX[84]	LA	Conf pren
mos 47,XX,+mar/46,XX	LA	Fet an crom
mos 47,XX,+mar[19]/46,XX[81]	SP	Conf pren
mos 47,XX,+mar[51]/46,XX[49]	SP	Ret psic
mos 47,XX,+mar[1]/46,XX[99]	SP	Fam an crom

3.6.2 Mosaics numèrics-estructurals

Es van detectar 3 mosaics numèrics-estructurals, un de prenatal i dos de postnats, tots gonosòmics (taula 4.74). Les indicacions per a la determinació del cariotip són diverses, i no mostren una tendència clara (taula 4.75):

Cas prenatal

El cas de mosaic numèric-estructural va ser el següent:

- Pacient mos 45,X/46,X,del(X)(q21). Cas de cultiu *in situ* en LA amb una línia majoritària mososòmica per al cromosoma X i amb una segona línia minoritària amb una deleció per al mateix cromosoma. La pacient va ser una gestant d'ètnia caucàsica amb Crib2T- i amb un fetus amb higroma quístic septat com a única troballa ecogràfica. La parella va optar per una ILE a les 17 sg. L'informe d'AP va relacionar l'absència d'higroma quístic a les deformacions secundàries a l'extracció fetal amb pinces, i a més va informar de baix pes per l'edat gestacional, úter rudimentari, absència de trompes uterines i ovaris, i parènquima adrenal ectòpic.

Casos postnats

Els casos de mosaics numèrics-estructurals postnats van ser els següents:

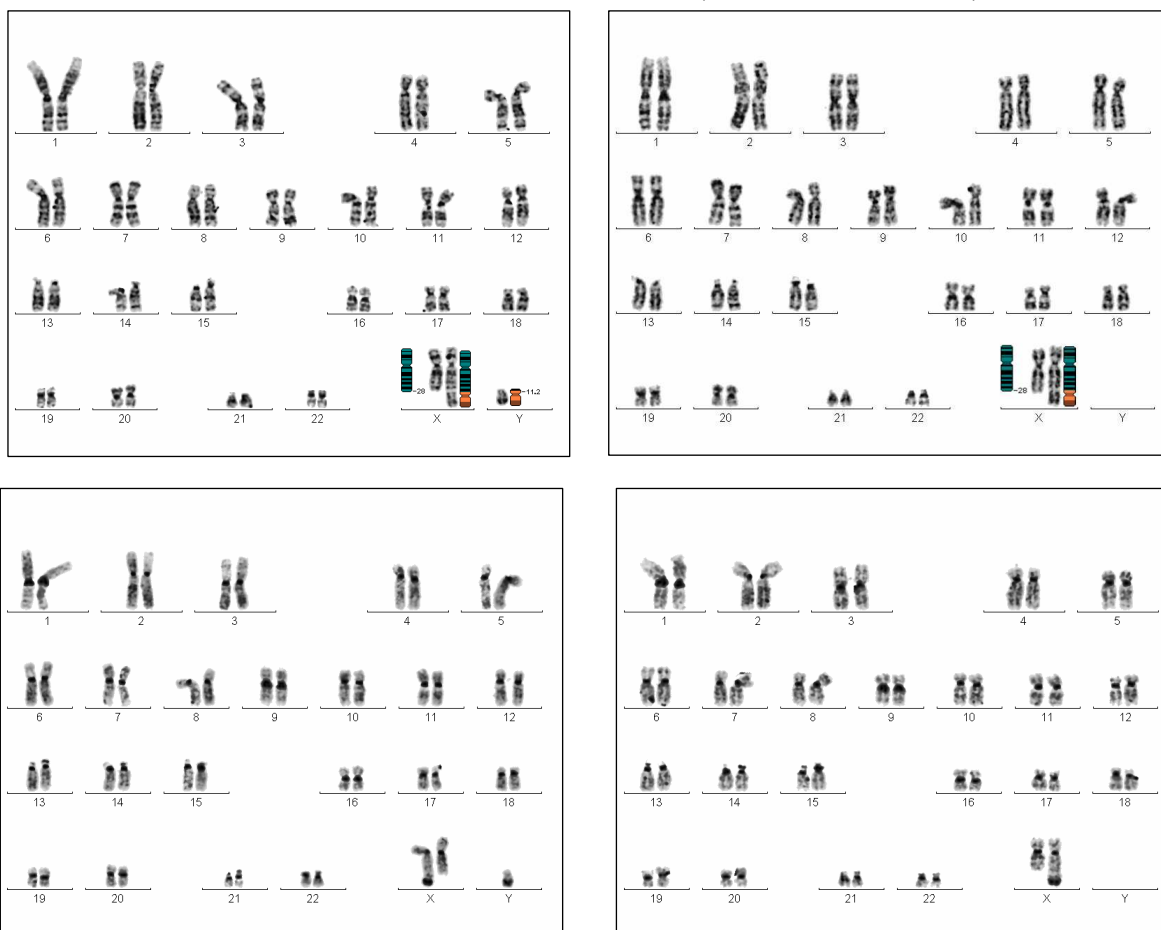
- Pacient mos 45,X[50]/46,X,i(X)(q10)[50]. Cas en SP amb una línia monosòmica per al cromosoma X i una segona línia amb un isocromosoma del mateix cromosoma, en proporcions iguals. La pacient va ser una dona de 14 anys estudiada per clínica de disgenèsia gonadal, estatura baixa i hipotiroïdisme primari autoimmune d'herència materna. La interpretació fenotípica d'aquest cas és la mateixa que la del cas prenatal anterior de mosaic mos 45,X/46,X,del(X)(q21).
- Pacient mos 47,XY,+psudic(X;Y)(q28;p11.2)[31]/46,X,psudic(X;Y)(q28;p11.2)[19]. Cas en SP amb cromosoma X;Y pseudodicèntric en mosaic en pacient caucàsic de 18 anys de l'Hospital Dr. Josep Trueta, amb fenotip suggestiu de la síndrome de Klinefelter i múltiple afectació clínica: tumor benigne de testicles, trastorn de la coagulació, transposició de grans vasos intervinguda, epilèpsia, hipoacúcia inespecífica i portador de marcapassos. La fórmula cromosòmica es va informar amb ajuda d'una tinció de bandes C per

visualitzar l'heterocromatina constitutiva del cariotip. Aquest cas té la primera línia cel·lular 47,XY,+psudic(X;Y)(q28;p11.2) amb signes clínics semblants al cariotip 48,XXYY de l'apartat 3.1.1 Casos amb doble aneuploidia, com la transposició de grans vasos i l'epilèpsia; la segona línia cel·lular 46,X,psudic(X;Y)(q28;p11.2) donaria lloc als signes suggestius de la síndrome de Klinefelter (figures 4.27, 4.28, 4.29 i 4.30).

Taula 4.74: Anomalies cromosòmiques en mosaic numèric-estructural.	
Prenatal	Postnatal
mos 45,X/46,X,del(X)(q21)	mos 45,X[50]/46,X,i(X)(q10)[50] mos 47,XY,+psudic(X;Y)(q28;p11.2)[31]/46,X,psudic(X;Y)(q28;p11.2)[19]

Taula 4.75: Mosaics numèrics-estructurals, tipus de mostra i indicació per a l'estudi.		
Fórmula cromosòmica	Mostra	Indicació
mos 45,X/46,X,del(X)(q21)	LA	An eco
mos 45,X[50]/46,X,i(X)(q10)[50]	SP	Tr creix
mos 47,XY,+psudic(X;Y)(q28;p11.2)[31]/46,X,psudic(X;Y)(q28;p11.2)[19]	SP	Fen sug

Figures 4.24, 4.25, 4.26 i 4.27:
Cariotips del mosaic mos 47,XY,+psudic(X;Y)(q28;p11.2)[31]/46,X,psudic(X;Y)(q28;p11.2)[19] amb tinció de bandes G i amb tinció de bandes C (Laboratori Clínic ICS Girona).



4. ANÀLISI QUANTITATIVA DE LES DADES ECOGRÀFIQUES DE LES ANEUPLOÏDIES AUTOSÒMIQUES PRENATALS I GRAU DE CORRELACIÓ ENTRE LES DADES ECOGRÀFIQUES I ANATOMOPATOLÒGIQUES EN LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES PRENATALS

A continuació es presenten els següents resultats:

- Una valoració estadística de les troballes ecogràfiques de les aneuploïdies autosòmiques prenatales detectades.
- El grau de correlació entre les dades ecogràfiques i anatomopatològiques de les anomalies cromosòmiques prenatales. La sensibilitat de l'anàlisi ecogràfica.

Aquest capítol, i pel fet que juntament amb les dades citogenètiques es disposava també de les dades ecogràfiques i anatomopatològiques, ha tractat de fer només una anàlisi estadística quantitativa molt cauta i simple per conèixer el grau de suport de l'ecografia i l'anatomia patològica a la citogenètica, sempre tenint en compte la limitació dels aspectes exposats i que aquestes no són les especialitats clíniques assistencials de qui fa aquest estudi.

4.1 ANÀLISI QUANTITATIVA DE LES DADES ECOGRÀFIQUES DE LES ANEUPLOÏDIES AUTOSÒMIQUES PRENATALS

L'anàlisi ecogràfica s'ha fet per a les trisomies més freqüents, la T21, la T18 i la T13. Respecte del tractament de les dades recollides, cal fer les següents puntualitzacions:

- No es van localitzar les dades ecogràfiques de 3 dels 78 casos de T21, així com tampoc d'1 dels 27 casos de T18. Per tant, l'anàlisi es fa a partir de les troballes ecogràfiques en 110 casos totals: 75 casos de T21 (6 casos en VC i 69 casos en LA), 26 casos de T18 (4 casos en VC i 22 casos en LA) i 9 casos de T13 en LA.
- El càlcul del percentatge per a cada troballa ecogràfica s'ha fet atenent a l'ús diagnòstic en 1r i/o 2n trimestre de gestació.
- Respecte d'algunes troballes ecogràfiques, cal precisar el següent: la hidropesia fetal inclou, a més de l'edema generalitzat, el vessament pleural, el vessament pericàrdic i l'ascitis; el grup d'anomalies del sistema nerviós central (SNC) no inclou l'holoprosencefàlia, que és tractada a part.
- S'ha diferenciat dins del grup de troballes ecogràfiques entre anomalia ecogràfica i marcador ecogràfic, aquest últim considerat com a una alteració que no pot ser catalogada de malformació, però que és un signe d'alerta que obliga a descartar la presència d'una alteració cromosòmica fetal.

4.1.1 Troballes ecogràfiques aïllades i múltiples

Dels 110 casos de trisomies, 13 casos (12 casos de T21 i 1 cas de T18) no presentaven aparentment cap signe ecogràfic. Dels 97 casos de trisomies amb troballes ecogràfiques (63 casos de T21, 25 casos de T18 i 9 casos de T13) destaca el següent (taula 4.76):

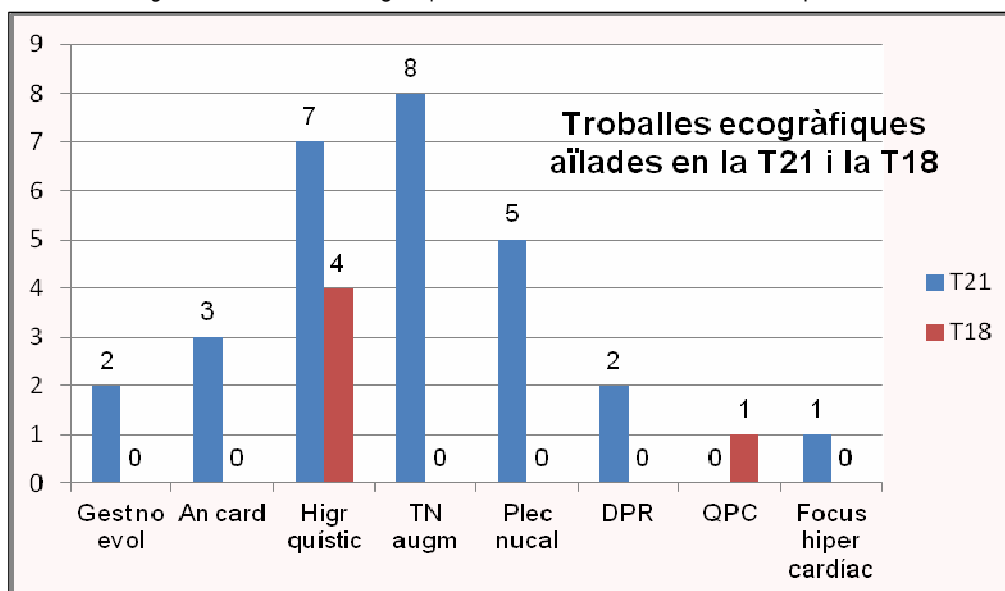
- El 34% de casos (33/97) presentava anomalies o marcadors ecogràfics aïllats, i eren 28 casos de T21 i 5 casos de T18. Per tipus de trisomia, per a la T21 el 19% de casos (12/63) va presentar una anomalia aïllada i el 25% de casos (16/63) va presentar un

marcador aïllat; i per a la T18 el 16% de casos (4/25) va presentar una anomalia aïllada i el 4% de casos de T18 (1/25) va presentar un marcador aïllat.

- El 66% de casos (64/97) de trisomies amb troballes ecogràfiques presentava anomalies i/o marcadors múltiples, i eren 36 casos de T21, 19 casos de T18 i 9 casos de T13.
- Les troballes ecogràfiques aïllades més freqüents detectades en 28 dels 63 casos de T21 i en 4 dels 25 casos de T18, van ser l'higroma quístic (n=11), la TN augm (n=8), i el plec nual engruixit (n=5) (figura 4.28). Els 9 casos de T13 van presentar tots troballes ecogràfiques múltiples.
- La combinació d'anomalies ecogràfiques més marcadors (i no les anomalies ecogràfiques soles o els marcadors ecogràfics sols) va ser la troballa més freqüent per a les anomalies múltiples en els 3 tipus de trisomia.

Troballa/Tris	T21	T18	T13	Total trisomies
Troballes aïllades	28 (12 An eco i 16 Marc eco)	5 (4 An eco i 1 Marc eco)	0	33 (34%)
Troballes múltiples	36	19	9	64 (66%)

Figura 4.28: Troballes ecogràfiques aïllades en els casos de T21 i T18 prenatales.



4.1.2 Valoració quantitativa de les troballes ecogràfiques

Les taules 4.77, 4.78 i 4.79 mostren el nombre absolut i relatiu dels diferents tipus de troballes ecogràfiques, i destaca el següent:

- Les troballes ecogràfiques més freqüents van ser:
 - Per a la T21, les anomalies higroma quístic, anomalies cardíacaes i hidropesia fetal; i els marcadors TN augm, plec nual i DPR.
 - Per a la T18, les anomalies cardíacaes, anomalies de les extremitats i l'esquelet, i higroma quístic; i els marcadors TN augm i QPC.
 - Per a la T13, les anomalies facials, anomalies de les extremitats i l'esquelet i les anomalies cardíacaes; i els marcadors TN augm i AUU.
- No es van observar troballes ecogràfiques en el 16% de T21 (n=12) ni en el 3,8% de T18 (n=1) (taula 4.80). Dels casos de T21, la necròpsia no es va cursar en dos casos, en dos casos més es va informar amb presència de malformacions i en la resta de casos es va informar amb absència de malformacions; a la vegada, en 10 casos la indicació per a

prova invasiva va ser un CribBQ+ que va permetre fer el diagnòstic citogenètic tot i una ecografia prenatal aparentment normal. El cas de T18 va ser un cas amb Crib1T+ com a indicació per a prova invasiva; es va practicar ILE en centre extern desconegut, per la qual cosa es desconeix el resultat de la necròpsia si és que es va practicar.

Taula 4.77: Nombre absolut i relatiu de les anomalies ecogràfiques descrites en les aneuploidies autosòmiques prenatales respecte del total de casos estudiats per a cada tipus de trisomia.

An eco/Tris	T21 (n=75)	T18 (n=26)	T13 (n=9)
Hidrop (1T+2T)	11/75 (14,7%)	6/26 (23%)	0 (0%)
Higr quístic (1T+2T)	13/75 (17,3%)	11/26(42,3%)	2/9(22,2%)
An facials (2T)	2 /69(2,9%)	5 /22(22,7%)	5/9 (55,5%)
An card (2T)	11/69 (15,9%)	10/22 (45,5%)	4/9 (44,4%)
An abd(1T+2T)	2/75 (2,7%)	4 /26(15,4%)	3/9 (33,3%)
An genitour (2T)	0 (0%)	2/22 (9,1%)	1/9 (11,1%)
An extr-esq (2T)	2/69 (2,9%)	10/22 (45,5%)	5/9 (55,5%)
An SNC (2T)	1/69 (1,4%)	4/22 (18,2%)	2/9 (22,2%)
Polimalf (2T)	0 (0%)	0 (0%)	2/9 (22,2%)
RCIU (1T+2T)	2/75 (2,7%)	2/26 (7,7%)	0 (0%)
Polihidramni (2T)	4/69 (5,8%)	1/22 (4,5%)	0 (0%)
Oligohidramni (2T)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Holopr (2T)	0 (0%)	0 (0%)	3/9 (33,3%)
Gest no evol (1T+2T)	6/75 (8%)	1/26 (3,8%)	1/9 (11,1%)
Trob eco absents (1T+2T)	12/75 (16%)	1 /26 (3,8%)	0 (0%)

Taula 4.78: Nombre absolut i relatiu de les anomalies ecogràfiques descrites en les aneuploidies autosòmiques prenatales respecte del total d'anomalies detectades per a cada tipus de trisomia.

An eco/Tris	T21 (n=75)	T18 (n=26)	T13 (n=9)
Hidrop (1T+2T)	11 (16,6%)	6 (10,5%)	0 (0%)
Higr quístic (1T+2T)	13 (19,7%)	11(19,3%)	2(7,1%)
An facials (2T)	2 (3%)	5 (8,8%)	5 (17,9%)
An card (2T)	11 (16,6%)	10 (17,5%)	4 (14,3%)
An abd (1T+2T)	2 (3%)	4 (7%)	3 (10,7%)
An genitour (2T)	0 (0%)	2 (3,5%)	1 (3,6%)
An extr-esq (2T)	2 (3%)	10 (17,5%)	5 (17,9%)
An SNC (2T)	1 (1,5%)	4 (7%)	2 (7,1%)
Polimalf (2T)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,1%)
RCIU (1T+2T)	2 (3%)	2 (3,5%)	0 (0%)
Polihidramni (2T)	4 (6%)	1 (1,8%)	0 (0%)
Oligohidramni (2T)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Holopr (2T)	0 (0%)	0 (0%)	3 (10,7%)
Gest no evol (1T+2T)	6 (9%)	1 (1,8%)	1 (3,6%)
Trob eco absents (1T+2T)	12 (18,2%)	1 (1,8%)	0 (0%)
Total	66 (100%)	57 (100%)	28 (100%)

Taula 4.79: Nombre absolut i relatiu dels marcadors ecogràfics descrits en les aneuploidies autosòmiques prenatales respecte del total de casos estudiats.

Marc eco/Tris	T21 (n=75)	T18 (n=26)	T13 (n=9)
TN augm (1T)	45/75 (60%)	16/26 (61,5%)	3/9 (33,3%)
Plec nucal (2T)	12/69 (17,4%)	2/22 (9,1%)	0 (0%)
An cond venós (1T)	7 /75(9,3%)	1/26 (3,8%)	0 (0%)
Abs/Hipo os nasal (1T+2T)	4/75 (5,3%)	1/26 (3,8%)	0 (0%)
AUU (1T+2T)	0 (0%)	4/26 (15,3%)	3/9 (33,3%)
Focus hiper cardíac (2T)	5/69 (7,2%)	1/22 (4,5%)	0 (0%)
Hiper budell (2T)	1/69 (1,4%)	2/22 (9,1%)	1/9 (11,1%)
DPR (2T)	11/69 (15,9%)	1/22 (4,5%)	1/9 (11,1%)
Fèmur curt (1T)	6/75 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
QPC (1T+2T)	4/75 (5,3%)	10/26 (38,5%)	0 (0%)

Taula 4.80: Casos prenatals de T21 sense troballes ecogràfiques.

Cas/Indic	Anomalia i Sexe	Centre	Any diagnòstic	Ind	Resultat AP
Cas 1	T21 nen	H Olot	1999	Crib2T+	No malformacions internes/externes
Cas 2	T21 nen	H Figueres	2000	Crib2T+	No malformacions internes/externes
Cas 3	T21 nen	H Campdevàno	2001	Crib2T+	No malformacions internes/externes
Cas 4	T21 nen	H Trueta	2001	EMA	No malformacions internes/externes
Cas 5	T21 nena	H Trueta	2001	Crib2T+	No malformacions internes/externes
Cas 6	T21 nen	H Palamós	2003	Crib2T+	Plec nual/Hidropesia fetal/ Placenta anòmala
Cas 7	T21 nen	H Trueta	2005	Crib2T+	No malformacions internes/externes
Cas 8	T21 nen	H Olot	2006	Crib2T+	No es va cursar
Cas 9	T21 nen	H Trueta	2007	EMA	No malformacions internes/externes
Cas 10	T21 nena	H Sant Joan de Déu de Martorell	2007	Crib2T+	No malformacions internes Pont nasal ample/Inclinació de les fisures palpebrals
Cas 11	T21 nen	H Trueta	2008	Crib1T+	No malformacions internes/externes
Cas 12	T21 nen	H Trueta	2008	Crib1T+	No es va cursar

4.2 GRAU DE CORRELACIÓ ENTRE LES DADES ECOGRÀFIQUES I ANATOMOPATOLÒGIQUES EN LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES PRENATALS I SENSIBILITAT DE L'ECOGRAFIA OBSTÈTRICA

El grau de correlació ecograficoanatomopatològica s'ha determinat per a cada tipus d'anomalia o marcador ecogràfic i per a 114 dels 188 casos prenatals detectats (aproximadament el 60% de casos), que és el nombre de casos dels quals es disposava d'ambdós informes; aquests informes van ser realitzats pràcticament tots pels serveis de Ginecologia i Obstetrícia i d'Anatomia Patològica de l'Hospital Dr. Josep Trueta.

La sensibilitat de l'ecografia obstètrica en la detecció d'anomalies ecogràfiques s'ha calculat prenent l'anatomia patològica com a mètode de referència.

L'estudi s'ha fet per a les següents troballes ecogràfiques i també per a l'absència d'aquestes:

- Anomalies ecogràfiques: hidropesia fetal, higroma quístic, anomalies cardíques, anomalies facials, anomalies de les extremitats i l'esquelet, anomalies del sistema nerviós central, anomalies de l'aparell genitourinari, retard del creixement intrauterí, anomalies abdominals i degeneració molar.
- Marcadors ecogràfics: plec nual, absència o hipoplàsia de l'os nasal, artèria umbilical única, dilatació de les pelvis renals, fèmur curt i quists de plexes coroïdeus.
- Absència de troballes ecogràfiques

No s'han estudiat les següents troballes ecogràfiques perquè no són valorables des d'un punt de vista anatomopatològic per diversos motius:

- L'oligohidramni, el polihidramni i la gestació no evolutiva, perquè desapareixen en el moment del desenllaç de la gestació.
- Les alteracions en l'ona de velocitat del flux del conducte venós, perquè es tracta d'un marcador ecogràfic funcional.
- El focus hiperecogènic cardíac i la hiperrefringència del budell, perquè es tracta de marcadors ecogràfics ecoluscents.
- La translucidesa nual, perquè es tracta d'un marcador de difícil valoració macroscòpica postnatal i per la possibilitat d'haver disminuït al llarg de la gestació.

4.2.1 Grau de correlació de les anomalies ecogràfiques i sensibilitat de l'ecografia en la detecció

La taula 4.81 mostra per a cada tipus d'anomalia i per al total d'anomalies els indicadors següents:

- El nombre de mostres valorades pel càlcul de la correlació, tenint en compte que s'han restat 13 casos no valorables per AP, perquè són una font probable de falsos positius (FP) ecogràfics o de falsos negatius (FN) d'AP. Els casos i els motius d'exclusió són els següents: 8 casos (3 casos d'hidropesia fetal, 4 casos d'higroma quístic i un cas d'anomalia del SNC) van ser informats per l'AP d'"Autòlisi i/o congestió i/o maceració de la mostra"; un cas d'higroma quístic no va ser detectat ni valorat per l'AP, perquè el fetus estava deformat per l'extracció amb pinces; i 4 casos d'anomalies genitourinàries no valorables per ecografia, com l'hiperplàsia de cèl·lules de Leydig, l'absència de cèl·lules germinals als ovaris, l'absència d'ovaris i trompes uterines i l'absència d'úter.
- El percentatge de correlació ecograficoanatomopatològica (Eco-AP), que són els casos en què tant l'informe ecogràfic (Eco) com l'informe d'AP van ser concordants.
- Els falsos positius (FP, Eco+/AP-), que són els casos en els quals l'AP no va confirmar l'anomalia ecogràfica. Per al càlcul s'ha tingut també en compte, com a possible font d'error, els 9 casos no valorables per AP.
- Els falsos negatius (FN, Eco-/AP+), que són els casos en els quals l'AP va informar d'una anomalia morfològica no detectada per l'ecografia.
- El nombre de mostres valorades pel càlcul de la sensibilitat, tenint en compte la resta dels FP.
- La sensibilitat de l'ecografia (%), prenent com a mètode de referència l'AP i calculant per a cada tipus i per al total d'anomalies el percentatge detectat respecte del real.

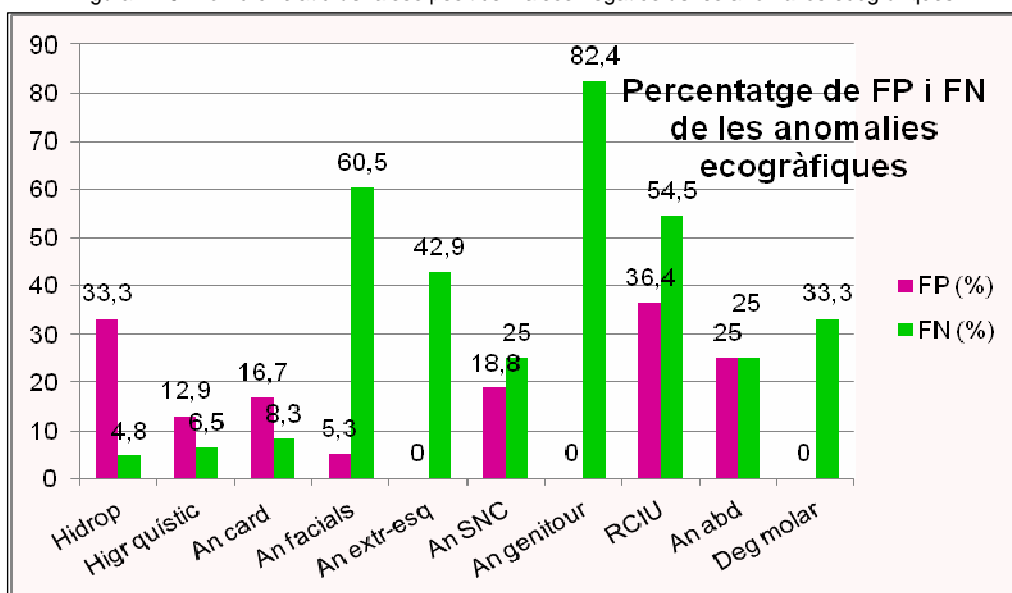
Pel que fa al grau de correlació, els resultats són els següents:

- El grau de correlació va ser alt per l'higroma quístic (80,6%) i les anomalies cardíaques (75%); va ser d'un 50-60% per a la degeneració molar (66,6%), la hidropesia fetal (61,9%), les anomalies de les extremitats i l'esquelet (57%), les anomalies del SNC (56,3%) i les anomalies abdominals (50%); i va ser baix per a la resta d'anomalies.
- El grau de correlació per al total d'anomalies ecogràfiques va ser del 52,8%.

Respecte dels falsos positius i falsos negatius té especial rellevància el següent (figura 4.29):

- Destaquen com a FP el RCIU (36,4%), la hidropesia fetal (33,3%) i les anomalies abdominals (25%).
- Destaquen com a FN les anomalies de l'aparell genitourinari (n=82,4%), les anomalies facials (60,5%), el RCIU (54,5%) i les anomalies de les extremitats i l'esquelet (42,9%).
- Els casos FN totals van ser 72, i el nombre és molt major al dels casos FP totals, que va ser 26. El nombre de FP totals representa el 12,9% del total d'anomalies detectades per ecografia.

Figura 4.29: Nombre relatiu de falsos positius i falsos negatius de les anomalies ecogràfiques.



Respecte de la sensibilitat de l'ecografia obstètrica els resultats són els següents:

- La sensibilitat va ser alta per a la hidropesia fetal (92,9%), l'higroma quístic (92,6%) i les anomalies cardíques (90%); va ser del voltant del 50-70% per les anomalies del SNC (69,2%), les anomalies abdominals (66,7%), la degeneració molar (66,6%) i les anomalies de les extremitats i l'esquelet (57,1%); i va ser baixa per a la resta d'anomalies.
- La sensibilitat global per al total d'anomalies ecogràfiques va ser del 60,8%.

Taula 4.81: Correlació ecografia/anatomia patològica de les anomalies ecogràfiques i sensibilitat de l'ecografia en la detecció d'aquestes.

An eco/Indic	N mostres valorades/ anomalia pel càlcul de la correlació	Correlació Eco-AP (%)	Falsos positius ecogràfics Eco+/AP- (FP)	Falsos negatius ecogràfics Eco-/AP+ (FN)	N mostres Valorades / anomalia pel càlcul de la sensibilitat	Sensibilitat de l'ecografia
Hidrop	24-3=21	13/21 (61,9%)	10-3=7 (33,3%)	1 (4,8%)	21-7=14	13/14 (92,9%)
Higr quístic	36-4-1=31	25/31 (80,6%)	9-4-1=4 (12,9%)	2 (6,5%)	31-4=27	25/27 (92,6%)
An card	24	18/24 (75%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	24-4=20	18/20 (90%)
An facials	38	13/38 (34%)	2 (5,3%)	23 (60,5%)	38-2=36	13/36(36,1%)
An extr-esq	28	16/28 (57%)	0 (0%)	12 (42,9%)	28-0=28	16/28 (57,1%)
An SNC	17-1=16	9/16 (56,3%)	4-1=3 (18,8%)	4 (25%)	16-3=13	9/13 (69,2%)
An genitur	21-4=17	3/17 (17,6%)	0 (0%)	14 (82,4%)	17-0=17	3/17(17,6%)
RCIU	11	1/11(9%)	4 (36,4%)	6 (54,5%)	11-4=7	1/7 (14,3%)
An abd	8	4/8 (50%)	2(25%)	2 (25%)	8-2=6	4/6 (66,7%)
Deg molar	3	2/3 (66,6%)	0 (0%)	1 (33,3%)	3-0=3	2/3 (66,6%)
Total	210-13=197	104/197 (52,8%)	35-9=26 (13,2%)	67 (34%)	202-26=176	104/171 (60,8%)

A continuació s'exposen les descripcions de l'anàlisi per a alguns tipus d'anomalies:

• Anomalies cardíques

Les 4 mostres FP van ser les següents:

- Un cas de malformació de septes cardíacs que l'AP no va confirmar.
- Un cas d'anomalia cardíaca de CIA+CIV en què l'AP va informar d'"Absència de malformacions cardíques".
- Un cas dubtós de CIV i amb anomalies múltiples que no es va confirmar per l'AP i va ser informat únicament d'"Immaduresa visceral generalitzada".
- Un cas de CIV informat per l'AP d'"Absència de malformacions visibles externes ni internes".

Els 2 casos FN van ser informats per l'AP de CIV.

- **Anomalies facials**

Els casos que van correlacionar van ser 3 casos de llavi leporí amb fissura palatina, 6 casos d'orelles d'implantació baixa, 3 casos d'hipertelorisme, un cas d'hipotelorisme, 3 casos de retrognàtia, 3 casos de micrognàtia i un cas de macroglòssia, tenint en compte que alguns dels fetus presentaven més d'una anomalia facial.

Dels dos casos FP, un cas presentava unes orelles d'implantació baixa i l'altre cas una micrognàtia.

Els 23 casos FN van ser els següents: 17 casos van ser informats d'orelles d'implantació baixa; 6 casos més van ser informats d'anomalies diverses com l'arriencefàlia, la micrognàtia, la retrognàtia, la microftàlmia, el pont nasal ample, la inclinació de les fissures palpebrals, l'hipertelorisme, la fàcies aplanada, la macroglòssia i un cas de llavi leporí, tenint en compte que alguns informes d'AP incloïen més d'una anomalia facial.

- **Anomalies de les extremitats-esquelet**

La correlació va incloure una majoria de fetus amb clinodactília i malposició de mans i peus.

Els 12 casos amb FN van ser anomalies diverses com la clinodactília, la sindactília, la polidactília i la malposició de mans i peus.

- **Anomalies del sistema nerviós central**

La correlació va incloure anomalies diverses com la hidrocefàlia, l'agenèsia del cos callós, la hipoplàsia cerebel·losa i la síndrome de Dandy-Walker.

Els 4 casos FP presentaven anomalies diverses com la ventriculomegàlia, l'agenèsia del cos callós, i un DTN no especificat. Un dels fetus amb aparent agenèsia del cos callós va ser informat d'"Autòlisi, maceració i congestió vascular generalitzada de la mostra".

Els 4 casos FN presentaven ventriculomegàlia o agenèsia del cos callós.

- **Anomalies de l'aparell genitourinari**

La correlació va incloure un cas de ronyons en ferradura, un cas d'hipoplàsia de genitals i un cas d'hipertrofia de clítoris i fusió de llavis majors.

Els casos FN van ser 14, dels quals l'AP va informar de 6 casos de ronyons en ferradura, 2 casos d'úter bicorne, un cas de duplicació ureteral, un cas de displàsia renal quística, un cas d'agenèsia renal, un cas d'hipoplàsia renal, un cas d'hipoplàsia ovàrica, i un cas de testicles a cavitat abdominal.

- **Anomalies abdominals**

Els 4 casos que van correlacionar van ser 3 casos d'omfalocèle i un cas de gastròsquisi.

Els casos FP van ser dos, un cas d'omfalocèle i l'altre d'absència d'estómac.

Els casos FN van ser dos, un cas d'omfalocèle i l'altre de pàncrees ectòpic duodenal.

- **Degeneració molar**

Per a una valoració de 3 mostres amb triploïdia, van correlacionar dos casos, un cas amb fórmula 69,XXY i l'altre amb fórmula 69,XXX.

Hi va haver un cas FN amb fórmula 69,XXX, informat per l'AP de transformació molar parcial.

4.2.2 Grau de correlació dels marcadors ecogràfics

La taula 4.82 mostra per a cada tipus de marcador i per al total de marcadors els indicadors de nombre de mostres valorades i el grau de correlació entre l'ecografia i l'anatomia patològica. La sensibilitat ecogràfica i els FP i FN no s'han valorat perquè els resultats no s'han considerat representatius; els marcadors ecogràfics biomètrics es valoren sovint en

mm i a nivell d'AP són difícils o impossibles de valorar i, per tant, el nombre de FP seria molt alt. A més, el nombre de mostres que s'havia de valorar era molt escàs.

Respecte al grau de correlació, els resultats són els següents:

- El grau de correlació major es va assolir per la DPR (42,9%).
- No hi va haver cap grau de correlació per a l'absència o hipoplàsia de l'os nasal, pel fèmur curt i pels QPC.
- El grau de correlació pel total de marcadors ecogràfics va ser del 23,4%.

Marc eco/Indic	N mostres valorades / marcador pel càlcul de la correlació	Correlació Eco-AP (%)
Plec nugal	9	3/9 (33,3%)
Abs/Hipo os nasal	5	0/5 (0%)
AUU	11	2/11 (18,2%)
DPR	14	6/14 (42,9%)
Fèmur curt	4	0/4 (0%)
QPC	4	0/4 (0%)
Total	47	11/47 (23,4%)

4.2.3 Grau de correlació de l'absència de troballes ecogràfiques i/o anatomopatològiques

La taula 4.83 mostra el grau de correlació per a l'absència de troballes ecogràfiques i/o anatomopatològiques i té especial rellevància el següent:

- El grau de correlació va ser del 30,4%.
- Hi va haver aparentment 12 casos FP (taula 4.84) que van ser realment només 8, perquè en 4 de les mostres l'AP va informar d'"Autòlisi i/o maceració i/o congestió vascular de la mostra", i això va poder limitar l'exactitud de l'informe anatomopatològic.
- Hi va haver 7 casos FN (taula 4.85). En cap de les pacients hi ha aparentment una causa que hagués pogut interferir en l'exploració ecogràfica, com la presència de miomes uterins, obesitat, etc.

An eco o Marc eco/Indic	N de mostres valorades	Correlació Eco-AP (%)	Eco+/AP- (FP)	Eco-/AP+ (FN)
Abs trob eco	27-4=23	7/23 (30,4%)	12-4=8	8

Taula 4.84: Casos prenatals amb troballes ecogràfiques i amb informe anatomopatològic negatiu (FP).					
Cas/Indic	Anom i sexe	Centre i any diagnòstic	Ind/sg	Resultat Eco	Resultat AP
Cas 1	T21 nena	H Trueta 2005	An eco 21 sg	Ventriculomegàlia Abs/Hipo os nasal Focus hiper cardíac	Absència de malformacions externes i internes
Cas 2	T18 nena	H Trueta 2005	An eco 14 sg	Hidrop-Higr quístic-CIV- An cond venós-AUU	Absència de malformacions externes i internes
Cas 3	T18 nena	H Olot 2004	An eco 15 sg	Ventriculomegàlia-CIV-QPC	Absència de malformacions externes i internes
Cas 4	T21 nen	H Sta Caterina 2003	Ang par 17 sg	TN augm	Absència de malformacions externes i internes Autòlisi i congestió mostra
Cas 5	T21 nena	C Girona 2003	Marc eco 18 sg	TN augm- An cond venós Focus hiper cardíac	Absència de malformacions externes i internes
Cas 6	T21 nena	H Palamós 2000	Crib2T+ Marc eco 18 sg	TN augm	Absència de malformacions externes i internes Autòlisi mostra
Cas 7	T18 nen	C Girona 2004	An eco 16 sg	Hidrop-Higr quístic-Gest no evol	Absència de malformacions externes i internes
Cas 8	45,X	H Campdevàno 2003	Marc eco 18 sg	TN augm- Plec nucal augm An cond venós	Absència de malformacions externes i internes
Cas 9	45,X	H Trueta 2008	An eco 14sg	Higr quístic Gest no evol	Absència de malformacions externes i internes Maceració mostra
Cas 10	mos 47,XX,+12/46,XX	Cons priv 2004	EMA 21 sg	DPR	Absència de malformacions externes i internes
Cas 11	45,XY,-5,der(21)t(5;21)	H Palamós 2005	An eco 23 sg	Ag de cos callós Gest no evol	Absència de malformacions externes i internes Autòlisi/Congestió/Maceració mostra
Cas 12	T21 nen	H Trueta 2007	Marc eco 17 sg	TN augm	Absència de malformacions externes i internes

Taula 4.85: Casos prenatals sense troballes ecogràfiques i amb informe anatomopatològic positiu (FN).					
Cas/Indic	Anom i sexe	Centre i any diagnòstic	Ind/sg	Resultat Eco	Resultat AP
Cas 1	46,XY, t(3;20)dn	C Girona 2006	Ant fam malf 12 sg	Absència d'anomalies i marcadors ecogràfics	Duplicació ureteral dreta
Cas 2	T21 nen	H Palamós 2003	Crib2T+ 17 sg	Absència d'anomalies i marcadors ecogràfics	Hidropesia i plec nucal
Cas 3	T21 nena	H S Joan de Déu de Martorell 2007	Crib2T+ 16 sg	Absència d'anomalies i marcadors ecogràfics	Pont nasal ample Inclinació de les fisures palpebrals
Cas 4	T21 nena	H Trueta 2008	Crib2T+ 18 sg	Absència d'anomalies i marcadors ecogràfics	Orelles d'implantació baixa
Cas 5	45,X	H Palamós 2007	Crib2T+ 15 sg	Absència d'anomalies i marcadors ecogràfics	Malposició d'ambdues mans Ronyó en ferradura
Cas 6	47,YYY	H Trueta 2004	Ant fam T21 14 sg	Absència d'anomalies i marcadors ecogràfics	Agenèsia renal dreta
Cas 7	46,X,der(Y)	H Olot 2003	An prev 45,X/47,XX	Absència d'anomalies i marcadors ecogràfics	Testicles a cavitat abdominal

5. ANÀLISI DEL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES DEL 1r I 2n TRIMESTRE DE GESTACIÓ

L'anàlisi del cribratge es desenvolupa en els següents apartats:

- Evolució de la demanda del cribratge a la província en el període estudiat i detecció de les trisomies 21 i 18, monosomies X i trisomies sexuals d'aquest treball
- Evolució de la demanda i estimació de l'efectivitat del cribratge en les pacients del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany

5.1 EVOLUCIÓ DE LA DEMANDA DEL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES A LA PROVÍNCIA EN EL PERÍODE ESTUDIAT I DETECCIÓ DE LES ANEUPLOÏDIES

L'evolució de la demanda del cribratge i la capacitat de detecció de les aneuploïdies es desenvolupen a continuació en dos apartats diferents.

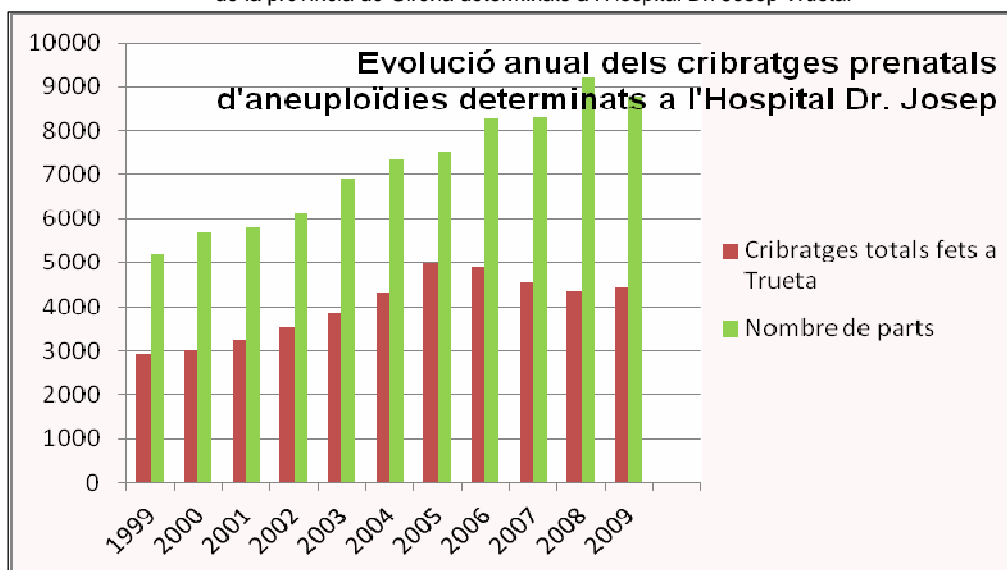
5.1.1 Evolució de la demanda del cribratge a la província de Girona

L'Hospital Dr. Josep Trueta va ser nomenat centre de referència en cribratge prenatal d'aneuploïdies a la província de Girona pel llavors Departament de Sanitat i Seguretat Social a principis de la dècada dels noranta. L'evolució de la demanda de procedència pública en el període 1999-2009 mostra el següent (taula 4.86 i figura 4.30):

- Una tendència anual creixent fins a l'any 2005, a partir del qual va oscil·lar de forma decreixent fins l'any 2009, que va tornar a augmentar lleugerament.
- Una tendència anual creixent de forma paral·lela amb la del nombre de parts a la província segons dades de l'IDESCAT fins l'any 2005, però el nombre de parts sempre molt major al nombre de cribratges fets (Institut d'Estadística de Catalunya. Parts segons l'edat i l'estat civil de la mare. Girona).

Taula 4.86: Nombre anual i total de cribratges prenatals d'aneuploïdies determinats a l'Hospital Dr. Josep Trueta i nombre de parts a la província de Girona segons dades de l'IDESCAT.		
Any	N de cribratges	N de parts
1999	2.940	5.196
2000	3.031	5.684
2001	3.253	5.793
2002	3.544	6.103
2003	3.870	6.911
2004	4.339	7.341
2005	4.987	7.526
2006	4.886	8.285
2007	4.539	8.301
2008	4.352	9.208
2009	4434	8785
Total	44852	79133

Figura 4.30: Evolució anual del nombre de cribratges prenatal d'aneuploïdies de la província de Girona determinats a l'Hospital Dr. Josep Trueta.



5.1.2 Detecció de les aneuploïdies

La valoració de la detecció d'aneuploïdies s'ha fet prenent els casos de T21, T18, T13, 45,X i trisomies sexuals dels quals es disposava alhora dels resultats del cribratge i del cariotip. La valoració de la detecció de la monosomia X i de les trisomies sexuals a partir del cribratge s'ha fet pels següents motius:

- La monosomia X cursa sovint amb valors de translucidesa nucal augmentats a causa de la presència d'higroma quístic, i dona riscos augmentats del Crib1T. També està descrit a la bibliografia i observat en alguns dels casos d'aquesta sèrie que pot cursar amb valors augmentats de β -hCG, i es detecta llavors per un risc augmentat de T21 en ambdós tipus de cribratges.
- Algunes trisomies sexuals com la síndrome de la triple X (47,XXX) i la síndrome de Klinefelter (47,XXY) tenen relació amb l'edat materna avançada, i per tant poden ser detectades per ambdós tipus de cribratge perquè l'edat materna té un pes important en el càlcul del nivell del risc.

El càlcul s'ha fet de forma aïllada pels diferents tipus de Crib1T i Crib2T i per al cribratge total, i es resumeix a la taula 4.87:

Detecció de la T21

Respecte de la T21, el Crib1T va mostrar una major detecció (90,9%) en comparació amb el Crib2T (63,8%) per a un nivell de tall del risc d'1/270.

Detecció de la T18+T13

Respecte de la T18+T13, el Crib1T va mostrar també una major detecció (66,7%) en comparació amb el Crib2T (53,3%) per a un nivell de tall del risc d'1/270. La detecció del conjunt T18+T13 per ambdós tipus de cribratge va ser, però, inferior a la de la T21. La detecció de la T13 per Crib1T va ser del 0%, l'únic cas registrat tenia uns valors de risc d'1/347 per a la T21 i d'1/1.616 per a la T18; i el Crib2T va detectar només un dels 4 casos de T13.

Detecció de la 45,X

La detecció de la 45,X per Crib1T va ser bastant superior a la del Crib2T (67% vs. 33,3% respectivament).

Detecció del total d'aneuploïdies

La detecció del total d'aneuploïdies (Aneu) va ser bastant superior per al Crib1T (73,9%) en comparació amb el Crib2T (54,7%).

El cribratge bioquímic prenatal no va mostrar efectivitat en la detecció de les trisomies sexuals 47,XXY, 47,XYY i 47,XXX.

Crib/An crom	T21 (%)	N casos	T18+T13 (%)	N casos	45,X (%)	N casos	Aneu (%)	N casos
Cribatge 1T	90,9	10/11	66,7	4/6	67	2/3	73,9	17/23
Cribatge 2T	63,8	37/58	53,3	8/15	33,3	2/6	54,7	47/86
Cribatge total	68,1	47/69	57,1	12/21	44,4	4/9	58,7	64/109

La taula 4.88 mostra els casos prenatals de 45,X en forma completa i en forma de mosaic en relació amb els resultats de TN i CribBQ, i es marquen en negreta els resultats del cribratge amb risc augmentat:

- Els casos 4, 9, 11 i 12 van ser detectats pel Crib1T. Els 4 casos tenien una TN augm i, a més els casos 4 i 11 tenien també uns valors de MoM Beta augmentats.
- Els casos 8 i 10 van ser detectats pel Crib2T i no es disposa de les dades del Crib1T. Tenien uns valors de MoM Beta augmentats. El cas 4 no va ser detectat pel Crib2T però tenia també uns valors de MoM Beta augmentats.
- La resta de formes totals de 45,X i cap dels mosaics de 45,X van ser detectats pel CribBQ.

Cas/Indic	Fórmula cromosòmica	TN	Crib 1T T21	Crib 1T T18	MoM fβ-hCG 1T	Crib 2T T21	Crib 2T T18	MoM fβ-hCG 2T
Cas 1	45,X	>	-	-	-	-	-	-
Cas 2	45,X	>	-	-	-	-	-	-
Cas 3	45,X	>	-	-	-	-	-	-
Cas 4	45,X	4.9	1/2	1/2	2,71	1/313	1/57.727	4.18
Cas 5	45,X	>	-	-	-	1/2.626	1/27.836	-
Cas 6	45,X	>	-	-	-	1/145	1/10.000	-
Cas 7	45,X	>	-	-	-	1/1.421	1/17.372	-
Cas 8	45,X	>	-	-	-	1/48	1/1.041	1.64
Cas 9	45,X	12	1/6	1/6	0,66	-	-	-
Cas 10	45,X	>	-	-	-	1/128	1/1.603	4.99
Cas 11	45,X	12	1/2	1/2	1,71	-	-	-
Cas 12	45,X	8	1/10	1/10	0.542	-	-	-
Cas 13	45,X	4.6	-	-	-	1/923	1/30.510	-
Cas 14	45,X	1.1	1/50.000	1/179.850	-	-	-	-
Cas 15	45,X	(6 sg)	-	-	-	-	-	-
Cas 16	45,X	>	-	-	-	1/2.743	1/63.151	-
Cas 17	mos45,X/47,XXX	>	-	-	-	1/2.373	1/48.687	-
Cas 18	mos45,X/46,X, del(X)(q21)	>	-	-	-	1/466	1/36.545	-
Cas 19	mos45,X[30]/46,XX [70]	?	-	-	-	-	-	-
Cas 20	mos45,X[95]/46,XY[5]	Normal	-	-	-	1/1.486	1/1.838	-
Cas 21	mos45,X/46,XY	1.3	-	-	-	1/9.197	1/27.924	-
Cas 22	mos45,X[13]/46,XX[78]	Normal	1/3.764	1/500.000	-	-	-	-

5.2 EVOLUCIÓ DE LA DEMANDA I ESTIMACIÓ DE L'EFECTIVITAT DEL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES EN LES PACIENTS DEL PASSIR GIRONÈS-PLA DE L'ESTANY

El PASSIR Gironès-Pla de l'Estany és l'àrea d'atenció primària en Ginecologia i Obstetrícia que té com a referència l'Hospital Dr. Josep Trueta; per tant, la recollida de dades del diagnòstic prenatal va ser fàcil i fidel a la realitat. L'evolució de la demanda i l'efectivitat del cribratge en les pacients d'aquesta àrea es descriu a continuació.

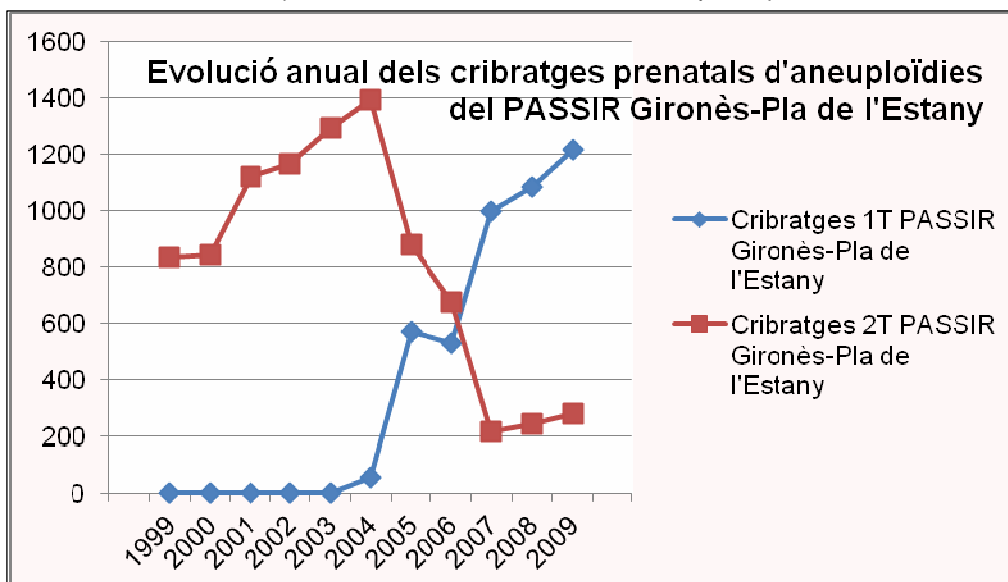
5.2.1 Evolució de la demanda del cribratge del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany

L'evolució de la demanda del cribratge en el període 1999-2009 va mostrar el següent (taula 4.89 i figura 4.31):

- Una tendència creixent fins al 2004-2005, i a partir de llavors va oscil·lar de forma decreixent fins a l'any 2009, que es va tornar a mantenir en les xifres del 2004-2005. L'evolució és paral·lela a la calculada per la totalitat de la província (apartat 5.1.1).
- L'any 2004 es va rutinitzar el Crib1T a nivell assistencial, que s'havia anat fent paral·lelament i només a nivell comparatiu/experimental amb el Crib2T per a les pacients de l'Hospital Dr. Josep Trueta des de l'any 1995 i fins al 2004. El Crib1T va desplaçar doncs al Crib2T a partir de l'any 2007.

Any/N	N cribratges 1T	N cribratges 2T	N total
1999	0	836	836
2000	1	843	844
2001	1	1.121	1.122
2002	0	1.166	1.166
2003	0	1.296	1.296
2004	55	1.396	1.451
2005	568	879	1.447
2006	531	676	1.207
2007	1.000	216	1.216
2008	1.083	240	1.323
2009	1.215	277	1.492
Total	4.454	8.946	13.400

Figura 4.31: Evolució anual del nombre de cribratges prenats d'aneuploïdies del 1r i 2n trimestre determinats a les pacients del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany en el període 1999-2009.



5.2.2 Estimació de l'efectivitat del cribratge prenatal d'aneuploïdies

La valoració de l'efectivitat del cribratge s'ha fet separatament per al Crib1T i per al Crib2T, prenent els casos de T21, T18, T13, 45,X i trisomies sexuals dels quals es disposava tant dels resultats del cribratge com del cariotip.

5.2.2.1 Cribratge del 1r trimestre de gestació

En el període 1999-2009 es van fer 7.228 determinacions del Crib1T. Com ja s'ha comentat a l'apartat 5.2.1, la pràctica totalitat de les determinacions del Crib1T des de l'any 1999 fins bona part de l'any 2004 van ser fetes només a títol comparatiu i experimental amb les del Crib2T, i aquestes últimes són les que es van informar en l'assistència clínica. Per tant, el nombre de determinacions valorades en aquest apartat (n=7.228) no es correspon amb el nombre de 4.454 exposat a la taula 4.89, que va ser el nombre real de determinacions informades en el treball assistencial de l'hospital.

La taula 4.90 mostra els indicadors de detecció i de taxa de cribratges positius (TCP):

Detecció de la T21

La detecció de la T21 va ser de 16 dels 18 casos valorats (88,9%) en ambdós talls de risc d'1/270 i d'1/250:

- Un cas no detectat tenia un risc d'1/3.746 i una TN de 2,1 mm. Els valors dels MoM per a la proteïna plasmàtica associada a l'embaràs (PAPP-A) i la fracció lliure de la gonadotropina coriònica humana (fβ-hCG) van ser disminuïts (de 0,75 i 0,67 respectivament). Tot i el resultat de risc bioquímic negatiu, la presència d'un focus hiperecogènic cardíac i la història d'anomalia prèvia de T21 en la parella va indicar la determinació del cariotip fetal. Els pares van optar per una ILE. L'altre cas no detectat tenia un risc límit d'1/276 i una TN de 2,3 mm, amb uns múltiples de la mediana (MoM) disminuïts de 0,66 per a PAPP-A, i augmentats de 4,33 per a la fβ-hCG. Va ser un avortament diferit.
- Per a una mitjana d'edat materna de 33,9 anys i per a un nivell de tall del risc d'1/270 la taxa de cribratges positius (TCP) va oscil·lar en diferents períodes entre el 4,5% i el 8%.

Detecció de la T18+T13

La detecció de l'agrupació T18+T13 va ser de 10 dels 11 casos valorats (90,9%) en ambdós talls de risc d'1/270 i d'1/250:

- L'únic cas no detectat tenia un risc d'1/600 i una TN de 0,8 mm, amb uns MoM disminuïts de 0,8 per a la PAPP-A, però amb uns MoM augmentats de 2,2 per a la fβ-hCG. Davant la troballa ecogràfica de QPC es va fer prova invasiva. La parella va optar per una ILE.
- Per a una mitjana d'edat materna de 33,9 anys i per a un nivell de tall del risc d'1/270 la TCP va ser de l'1%.

Detecció del total d'aneuploïdies

La detecció per al total d'aneuploïdies (Aneu) va ser de 28 dels 38 casos valorats (73,7%). Es va detectar un cas de 45,X i un cas de 47,XXX dins del grup de les aneuploïdies sexuals:

- El cas de 45,X (cas 31) presentava un higroma quístic (TN augm de 8 mm) tot i uns MoM de fβ-hCG disminuïts de 0,5.
- El cas de 47,XXX (cas 34) presentava una TN augm de 2,9 mm i una edat materna de 43 anys, i ambdós factors van tenir un pes específic important en el resultat del risc bioquímic.

Taula 4.90: Estimació de l'efectivitat del cribratge del 1r trimestre de gestació.			
Indic/An crom	T21	T18+T13	Aneu
Detecció (%)	88,9 (16/18)	90,9 (10/11)	73,7% (28/38)
Casos no detectats (%)	0,03 (2/7.228)	0,014 (1/7.228)	-
TCP (%) tall 1/270	4,5-8%	1 (73/7.228)	-

La taula 4.91 mostra la TCP per a la T21 en relació amb l'edat materna i per a un nivell de tall del risc d'1/270, i indica que amb l'augment de l'edat materna també augmenten els cribratges positius de forma proporcional, pel pes específic important d'aquest indicador en el càlcul del risc.

Taula 4.91: Distribució per edats dels cribratges positius per a T21 del cribratge del 1T i taxa de cribratges positius (TCP).		
EM/Indic	N cribratges	TCP (%)
<35	5.831 (80,6%)	6,3%
35-38	950 (13,1%)	16,9%
>38	447 (6,2%)	29%

La taula 4.92 mostra els valors de la mitjana de l'edat materna, dels marcadors bioquímics i de la TN, i la mediana del risc estimat per als diferents tipus de trisomies i per al total d'aneuploidies, i indiquen el següent:

- La mitjana d'edat materna per al total d'aneuploidies és de 34,2±5,3.
- Els MoM de PAPP-A i β-hCG estan disminuïts i augmentats respectivament per a la T21.
- Els MoM de PAPP-A i β-hCG estan disminuïts per al conjunt T18+T13.
- La mitjana de la TN està augmentada per ambdós grups de T21 i T18+T13.
- Les medianes del risc estimat amb uns valors de risc alts indica l'alt grau de sensibilitat del Crib1T.

Els valors de les mitjanes calculades concorden amb allò descrit a la literatura.

Taula 4.92: Valors de la mitjana ±1DS dels diferents tipus de marcadors i mediana del risc estimat en fetus amb T21, T18+ T13 i pel conjunt d'aneuploidies. Cribratge del 1T.			
Marcador/An crom	T21	T18+T13	Aneu
EM	33,4±5,3	34,7±5,4	34,2±5,3
PAPP-A MoM	0,6±0,5	0,32±0,3	0,5±0,4
β-hCG MoM	2±1,7	0,7±0,7	1,3±1,4
TN (mm)	3,2±2,1	4,2±3,4	3,3±2,6
Mediana risc estimat	1/20	1/10	1/41

La taula 4.93 mostra els valors individuals dels marcadors descrits, i destaca que en 15 de 18 casos de T21 l'edat materna era inferior a 38 anys i la detecció es va fer per cribratge bioquímic prenatal; el mateix fet es va donar per a 6 de 10 casos de T18 i per a l'únic cas de T13.

Taula 4.93: Valors de diversos marcadors de les aneuploidies amb dades de cribatge del 1T.

Cas/Indic	Cariotip	Any detecció	EM	sg crib	PAPP-A (MoM)	f β -hCG (MoM)	sg eco	TN (mm)	CRL (mm)	Risc 1T
1	T21	1999	36	12	1,04	4,89	12	2,9	60	1/12
2	T21	1999	37	12	0,48	0,76	12	4,5	59	1/1
3	T21	2001	43	9	0,58	0,88	11	2,7	64	1/21
4	T21	2001	41	11	0,72	1,87	13	2,1	78	1/122
5	T21	2001	33	9	0,16	1,57	11	2,3	69	1/20
6	T21	2002	31	10	0,75	0,67	12	2,1	66	1/3.746
7	T21	2002	34	11	0,3	1,18	9	3,7	62	1/1
8	T21	2004	31	12	1,19	1,45	10	5	62	1/1
9	T21	2004	36	10	0,18	0,54	8	2,2	61	1/48
10	T21	2004	43	10	1,73	1,46	8	4,5	73	1/1
11	T21	2006	26	11	0,25	2,7	11	0,8	45	1/106
12	T21	2007	28	12	1,4	2,8	13	10	65	1/10
13	T21	2008	34	10	0,1	1,4	12	1,9	60,2	1/32
14	T21	2008	25	?	0,3	0,9	?	4,2	51	1/10
15	T21	2008	33	11	0,1	0,6	13	1	74	1/138
16	T21	2008	31	12	0,66	4,33	11	2,3	-	1/276
17	T21	2008	32	12	0,3	2,2	12	1,8	58	1/41
18	T21	2009	28	13	0,24	6,45	12	4,1	-	1/10
19	T18	2000	40	8	0,28	0,61	12	1	57	1/168
20	T18	2000	33	11	0,74	1,65	11	6,3	47	1/1
21	T18	2002	32	12	0,52	0,89	12	11	55	1/1
22	T18	2002	43	10	0,39	0,53	7	1,7	53	1/110
23	T18	2005	44	11	0,11	0,14	8	1,1	60,8	1/80
24	T18	2005	30	11	0,2	0,1	11	6,8	38	1/10
25	T18	2005	33	13	0,15	0,24	12	4	59	1/10
26	T18	2007	27	12	0,8	2,2	12	0,8	49	1/600
27	T18	2007	31	12	0,1	0,3	12	0,9	56	1/47
28	T18	2009	35	8	0,1	0,3	8	6,5	56	1/10
29	T13	2002	34	12	0,17	0,48	12	5,5	53	1/1
30	45,X	2007	27	11	0,96	0,25	11	1,1	49	1/50.000
31	45,X	2008	33	11	0,8	0,5	11	8	52	1/10
32	47,XXX	2004	33	11	0,24	0,61	9	1,8	78,3	1/634
33	47,XXX	2008	40	10	0,8	0,9	10	1,7	40	1/466
34	47,XXX	2009	43	11	0,4	1,9	11	2,9	47	1/10
35	47,XXY	2003	42	9	0,53	0,79	9	1,4	59	1/410
36	47,XXY	2000	29	10	1,2	0,41	8	1	66	1/37.178
37	47,XXY	2004	33	10	0,67	0,48	8	1,2	69	1/10.752
38	47,XXY	2008	35	12	0,97	1	12	1,9	56	1/4.362

5.2.2.2 Cribatge del 2n trimestre de gestació

En el període 1999-2009 es van fer 8.946 determinacions del Crib2T.

La taula 4.94 mostra els indicadors de detecció i TCP:

Detecció de la T21

La detecció de la T21 va ser del 45% per als 20 casos valorats en ambdós talls de risc d'1/270 i d'1/250:

- Els 11 casos no detectats van tenir un risc d'1/343, d'1/481, d'1/499, d'1/604, d'1/597, d'1/699, d'1/1.100, d'1/1.122, d'1/1.737, d'1/2.001 i d'1/9.977.
- Per a una mitjana d'edat materna de 33 anys i un nivell de tall de risc d'1/270 la TCP va oscil·lar per a diferents períodes entre el 4,7% i el 10%.

Detecció de la T18 i T18+T13

La detecció de la T18 va ser del 50% per als 6 casos valorats, i la detecció per al conjunt T18+T13 va ser del 37,5% per als 8 casos valorats, en ambdós talls del risc d'1/270 i d'1/250:

- Els 3 casos no detectats de T18 van tenir uns valors de risc d'1/629, d'1/12.535 i d'1/25.342.
- Els 2 casos no detectats de T13 van tenir uns valors de risc d'1/3.641 i d'1/6.817.

- Per a un nivell de tall del risc d'1/270 la TCP pel conjunt de T18+T13 va ser del 0,9%, i la mitjana d'edat materna era de 33 anys.

Detecció del total d'aneuploïdies

La detecció per al total d'aneuploïdies va ser del 37,8% per als 37 casos valorats.

Es van detectar dos casos de 45,X (el cas 30 i el cas 32 de la taula 4.97) dins del grup de les aneuploïdies sexuals. Aquests dos fetus presentaven higroma quístic i els MoM de β -hCG estaven augmentats amb uns valors de 4,99 i d'1,65 respectivament.

Taula 4.94: Estimació de l'efectivitat del cribratge del 2n trimestre de gestació.			
Indic/An crom	T21	T18-T13	Aneu
Detecció (%)	45 (9/20)	37,5 (3/8)	37,8% (14/37)
Casos no detectats (%)	0,12 (11/8.946)	0,06 (5/8946)	-
TCP (%) tall 1/270	4,7-10%	0,9 (80/8.946)	-

La taula 4.95 mostra les TCP per a la T21 en relació amb l'edat materna i per a un nivell de tall del risc d'1/270, i indica que amb l'augment de l'edat materna també augmenten els cribratges positius de forma proporcional.

Taula 4.95: Distribució per edats dels cribratges positius per a T21 del 2T i taxa de cribratges positius (TCP).		
EM/Indic	N cribratges	TCP (%)
<35	7.343 (82,1%)	4,6%
35-38	1.116 (12,5%)	13,8%
>38	487 (5,4%)	28,3%

La taula 4.96 mostra els valors de la mitjana de l'edat materna i dels marcadors bioquímics, i la mediana del risc estimat per als diferents tipus i per al total d'aneuploïdies, i indiquen el següent (taula 4.96):

- La mitjana d'edat materna per al total d'aneuploïdies és de $35\pm 5,9$.
- Els MoM d'AFP i β -hCG estan disminuïts i augmentats respectivament per a la T21.
- Els MoM d'AFP i β -hCG estan disminuïts per al conjunt T18+T13.
- Les medianes del risc estimat amb uns valors de risc menors als del Crib1T indiquen una menor sensibilitat del Crib2T respecte del Crib1T.

Els valors de les mitjanes calculades concorden amb allò descrit a la literatura.

Taula 4.96: Valors de la mitjana ± 1 DS dels diferents tipus de marcadors i mediana del risc estimat en fetus amb T21, T18+ T13 i pel conjunt d'aneuploïdies. Cribratge del 2T.			
Marcador/An crom	T21	T18-T13	Aneu
EM	$35,1\pm 5,7$	$35\pm 7,3$	$35\pm 5,9$
AFP MoM	$0,84\pm 0,4$	$0,84\pm 0,4$	$0,92\pm 0,5$
β -hCG MoM	$1,8\pm 0,9$	$0,7\pm 0,7$	-
Mediana risc estimat	1/343	1/629	1/580

La taula 4.97 mostra els valors individuals dels marcadors descrits.

Taula 4.97: Valors de diversos marcadors de les aneuploïdies amb dades del cribratge del 2T.						
Cas/Indic	Cariotip	Any detecció	EM	AFP (MoM)	β -hCG (MoM)	Risc 2T
1	T21	1999	36	0,88	3,37	1/66
2	T21	1999	37	0,63	0,95	1/481
3	T21	2000	20	0,79	0,94	1/9.977
4	T21	2001	36	0,97	0,77	1/1.100
5	T21	2001	33	0,69	1,52	1/699
6	T21	2001	43	1,77	1,12	1/597
7	T21	2001	30	0,45	2,2	1/214
8	T21	2001	41	0,62	1,76	1/55
9	T21	2002	31	0,61	0,84	1/1.737
10	T21	2002	34	0,4	0,9	1/343
11	T21	2003	35	0,67	0,6	1/2.001
12	T21	2004	31	1,56	2,09	1/66
13	T21	2004	44	0,89	2,45	1/23
14	T21	2005	40	0,83	3,2	1/32
15	T21	2005	38	0,83	1,7	1/246
16	T21	2006	35	0,32	3,24	1/20
17	T21	2007	31	1,27	1,76	1/604
18	T21	2007	42	1,43	1,9	1/499
19	T21	2007	28	0,39	3,17	1/20
20	T21	2008	37	-	-	1/1.122
21	T18	2000	40	0,6	0,2	1/16
22	T18	2000	31	0,33	0,1	1/35
23	T18	2000	34	1,61	2	1/25.342
24	T18	2000	31	-	-	1/12.535
25	T18	2002	43	1,16	0,59	1/629
26	T18	2005	44	0,58	0,2	1/10
27	T13 rob	2000	22	0,87	0,36	1/3.641
28	T13	2001	35	0,73	1,35	1/6.817
29	45,X	2001	32	1,4	1,45	1/2.626
30	45,X	2004	34	3,22	4,99	1/128
31	45,X	2004	28	1,4	1,9	1/2.743
32	45,X	2005	43	0,67	1,65	1/48
33	47,XXX	2004	33	0,6	0,66	1/1.989
34	47,XXY	2003	42	0,9	0,54	1/580
35	47,XXY	2004	40	0,67	1,06	1/298
36	47,XYY	2000	29	0,81	0,73	1/5.034
37	47,XYY	2004	33	0,93	0,64	1/5.157

6. ESTUDIS DE COMPARACIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

A continuació es mostren diversos estudis de comparació dels resultats obtinguts en aquest treball, organitzats en els següents apartats:

- Estudis d'indicacions per a l'estudi citogenètic
- Estudis de taxes de detecció, indicacions per a l'estudi, relació amb l'edat materna i seguiment clínic dels cariotips anòmals
- Estudis dels tipus d'anomalies cromosòmiques detectades
- Estudis de freqüències de troballes ecogràfiques en les anomalies autosòmiques prenatales i estudis de sensibilitat de l'ecografia obstètrica
- Estudis de sensibilitat del cribratge bioquímic prenatal

6.1 ESTUDIS D'INDICACIONS PER A L'ESTUDI CITOGENÈTIC

Els estudis d'indicacions per a l'estudi citogenètic es presenten pel diagnòstic prenatal i postnatal.

6.1.1 Indicacions de les peticions analítiques de cariotip prenatal

Els estudis consultats mostren freqüències d'indicacions segons el període d'estudi, de manera que en estudis més antics predomina l'EMA com a primera indicació, i a mesura que els estudis són més propers en el temps, el CribBQ+ és la primera indicació o bé la segona, però es va igualant en percentatge a l'EMA (taula 4.98).

Taula 4.98: Indicacions més freqüents per als cariotips prenatales de la tesi i d'altres estudis, tipus i nombre de mostres, lloc de realització i període temporal.						
Estudi/Indic	Tipus i N mostres	Ind 1a	Ind 2a	Ind 3a	Lloc i període	Observació
Simoni <i>et al.</i> , 1982	4.952 mostres prenatales	EMA (58,2%)	An prev (17,1%)	-	Itàlia, 72-80	CribBQ no rutinitzat
Benn <i>et al.</i> , 2004	? LA i VC	EMA (62,5%)	CribBQ + (24,6%)	-	EEUU, 91-02	-
Sago, 2004	? LA	EMA (?)	-	-	Japó, 98-00	-
Gunduz <i>et al.</i> , 2004	1.190 LA	EMA (59,7%)	CribBQ + (25,4%)	-	Turquia, 98-01	-
Jenn <i>et al.</i> , 2006	7.028 LA	EMA (57,3%)	CribBQ + (21,3%)	-	Taiwan, 95-04	-
Yirmibes <i>et al.</i> , 2006	6.041 LA	EMA (52,9%)	Crib BQ+ (33,3%)	-	Turquia, 98-06	-
Sung <i>et al.</i> , 2008	31.615 LA	CribBQ + (69,5%)	EMA (18,4%)	-	Corea Sud, 94-07	CribBQ+ com a indicació principal de LA
Cerrillo <i>et al.</i> , 2009	3.081 LA	EMA (64%)	Ang par (12,2%)	CribBQ + (10,8%)	Mèxic, 87-06	Cariotips prenatales en centres privats
Zhang <i>et al.</i> , 2010	2.782 mostres prenatales	EMA (44,6%)	CribBQ + (44,6%)	-	Xina, 04-09	-
Comas <i>et al.</i> , 2011	8.928 LA 412 VC	EMA (38,7%)	Ang par (23,7%)	-	Barcelona, 99-08	Institut Dexeus (centre privat)
Mademont-Soler <i>et al.</i> , 2011	29.883 LA	CribBQ + (44,1%)	EMA (30%)	-	Barcelona, 98-09	-
Tesi, 2012	1.140 LA	EMA (35,6%)	CribBQ + (30,8%)	Eco+ (13,8%)	Girona, 99-09	-

6.1.2 Indicacions de les peticions analítiques de cariotip postnatal

Els estudis consultats fets en poblacions no seleccionades mostren un predomini de les indicacions Subf i el grup Dism/Fen sug com a indicacions més freqüents del diagnòstic citogenètic postnatal, i el mateix s'ha observat en aquest treball (taula 4.99).

Taula 4.99: Indicacions més freqüents per als cariotips postnats de la tesi i d'altres estudis, tipus i nombre de mostres, lloc de realització i període temporal.

Estudi/Indic	Tipus i N mostres	Ind 1a	Ind 2a	Ind 3a	Lloc i període	Observació
Al-Husain <i>et al.</i> , 1999	1.000 SP	Subf (27%)	Dism (17%)	-	Aràbia Saudita, 95-97	-
Morales <i>et al.</i> , 2007	10.502 SP	Subf (64,8%)	Alt feno/cond (13,8%)	-	Barcelona, 96-05	-
Khalil <i>et al.</i> , 2007	325 SP	Dism (23%)	Fen sug (19,3%)	Subf (4,9%)	Aràbia Saudita, 05-06	-
Balkan <i>et al.</i> , 2010	4.216 SP	Subf (33,3%)	Fen sug T21(18,4%)	-	Turquia, 00-09	-
Tesi, 2012	1.427 SP	Subf (51,8%)	Dism/Fen sug (8,7%)	-	Girona, 99-09	-

6.2 ESTUDIS DE TAXES DE DETECCIÓ, INDICACIONS PER A L'ESTUDI, RELACIÓ AMB L'EDAT MATERNA I SEGUIMENT CLÍNIC DELS CARIOTIPS ANÒMALS

A continuació es presenten els estudis de taxes de detecció i d'indicacions per a l'estudi dels cariotips anòmals.

6.2.1 Taxes de detecció dels cariotips anòmals

Els estudis de taxes de detecció dels cariotips anòmals es presenten per al diagnòstic prenatal i postnatal.

6.2.1.1 Taxes de detecció dels cariotips anòmals prenats

Els estudis consultats mostren taxes de detecció variables i superiors a les d'aquest treball que depenen en part de les diferents polítiques sanitàries de cada país (taula 4.100).

Taula 4.100: Taxes de detecció dels cariotips prenats anòmals de la tesi i d'altres estudis.

Estudi/Indic	Tipus i N mostres	Taxa detecció	Lloc i període	Observació
Simoni <i>et al.</i> , 1982	4.952 mostres prenats	2,5%	Itàlia, 72-80	-
Allanson <i>et al.</i> , 1983	2.037 LA	2,8%	Canadà, 71-81	Edat materna \geq 38anys com a 1a indicació (63,8%)
Benn <i>et al.</i> , 2004	? LA i VC	2,3% fins al 7% al llarg del temps	EEUU, 91-02	Raó en els avenços en CribrBQ i en l'ecografia del 2n trimestre, aportant un ús racional de les proves invasives
Jenn <i>et al.</i> , 2006	7.028 LA	2,9%	Taiwan, 95-04	-
Sung-Hee <i>et al.</i> , 2008	31.615 LA	3,1%	Corea del Sud, 94-07	-
Cerrillo <i>et al.</i> , 2009	3.081 LA	4,2%	Mèxic, 87-06	Angoixa parental com a 2a indicació més freqüent
Zhang <i>et al.</i> , 2010	2.782 mostres prenats	3,99% (LA 2.26%, VC 5.92%, SC 12%, TF 41%)	Xina, 04-09	-
Mademont-Soler <i>et al.</i> , 2011	29.883 LA	2,9%	Barcelona, 98-09	-
Tesi, 2012	12.500 LA	1,3%	Girona, 99-09	-

6.2.1.2 Taxes de detecció dels cariotips anòmals postnatsals

Els estudis consultats en poblacions seleccionades amb sospita cromosòmica indiquen una gran variabilitat en el grau de detecció, que depèn bàsicament del tipus de pacients seleccionats per a l'estudi citogenètic. Les taxes de detecció menors es corresponen amb estudis en què la primera indicació en importància va ser Subf, perquè les anomalies cromosòmiques representen només una de les causes de subfertilitat, a més de les fisiològiques, anatòmiques o gèniques. Les taxes majors, en canvi, es corresponen amb estudis pediàtrics amb indicació de "Polimalformació", i la T21 és l'anomalia cromosòmica més freqüent en tots (taula 4.101).

Taula 4.101: Taxes de detecció dels cariotips prenatsals anòmals de la tesi i d'altres estudis.				
Estudi/Indic	Tipus i N mostres	Taxa detecció	Lloc i període	Observació
Al-Husain <i>et al.</i> , 1999	1.000 SP	13,4%	Aràbia Saudita, 95-97	Subfertilitat i dismòrfia com a indicacions més freqüents i amb més del 50% dels cariotips anòmals
Morales <i>et al.</i> , 2007	10.502 SP	4,8%	Barcelona, 96-05	Subfertilitat com a 1a indicació i amb taxa de detecció menor (1,9%) per al total d'indicacions
Berry <i>et al.</i> , 1991 Navsaria <i>et al.</i> , 1993 Al-Arrayed, 1991 Al-Awadi <i>et al.</i> , 1992 Kenue <i>et al.</i> , 1995 Seetha <i>et al.</i> , 2010 Radhakrishnan <i>et al.</i> , 2010 Khalil <i>et al.</i> , 2007 Nandini <i>et al.</i> , 2005	Diversos mostratges	Del 12% fins al 56% segons l'estudi	Diversos	Poblacions seleccionades d'individus amb malformacions congènites, i la T21 va ser l'anomalia cromosòmica més freqüent
Balkan <i>et al.</i> , 2010	4.216 SP	16,1%	Turquia, 00-09	Subfertilitat com a 1a indicació i amb taxa de detecció menor (2,3%) per al total d'indicacions. Fenotip T21 com a 2a indicació i amb taxa de detecció del 53,2%
Tesi, 2012	1.427 SP	1,8%	Girona, 99-09	-

6.2.2 Estudis d'indicacions per a l'estudi dels cariotips anòmals

Els estudis d'indicacions dels cariotips anòmals es presenten per al diagnòstic prenatal i postnatal.

6.2.2.1 Indicacions per a l'estudi dels cariotips prenatsals anòmals

Els estudis consultats mostren l'EMA com a indicació més freqüent, a diferència d'aquest treball, en què el grup d'indicacions "An eco+Marc eco+Av esp" (46,4%) constitueix el grup d'indicacions de primer ordre (taula 4.102).

Taula 4.102: Indicacions per a l'estudi dels cariotips prenatsals anòmals de la tesi i d'altres estudis.				
Ordre ind/Estudi	Allanson <i>et al.</i> , 1983	Yirmibes <i>et al.</i> , 2006	Tseng <i>et al.</i> , 2006	Tesi, 2012
Ind 1a	EMA \geq 38 anys (63,8%)	EMA \geq 35 anys (46,9%)	EMA (44,9%)	An+Marc eco+Av esp (46,4%)
Ind 2a	-	CribBQ + (28,5%)	An+Marc eco+Av esp (23,7%)	CribBQ + (26,5%)
Ind 3a	-	An+Marc eco+Av esp (14,5%)	Crib BQ+ (18,8%)	EMA (13,3%)
Ind 4a	-	Reorg crom parental (6,7%)	-	Ant fam (3,9%)

6.2.2.2 Indicacions per a l'estudi dels cariotips postnatsals anòmals

En aquest treball la indicació Fen sug es mostra com a la indicació més freqüent, de forma semblant a l'estudi de Balkan *et al.* (2010), si bé d'altres estudis consultats mostren en primer ordre d'altres indicacions com els Ant fam (Morales *et al.*, 2007) (taula 4.103).

Ordre ind/Estudi	Morales <i>et al.</i> , 2007	Balkan <i>et al.</i> , 2010	Tesi, 2012
Ind 1a	Ant fam (27%)	Fen sug (81,1%)	Fen sug (29,4%)
Ind 2a	Fen sug+Dism+Ret psic (11%)	Subf (13,2%)	Subf (23,5%)
Ind 3a	-	Dism+Ret psic (3,7%)	Fet an cr (14,1%)

6.2.3 ESTUDIS D'ANEUPLOÏDIES AUTOSÒMIQUES EN RELACIÓ AMB L'EDAT MATERNA

L'estudi del REDCB del període 1992-2007 mostra una distribució de percentatge de T21 per intervals d'edat materna semblant al percentatge trobat a la tesi per a les aneuploïdies autosòmiques, i l'interval dels 35 als 38-39 anys és el que presenta més percentatge de patologia (Registre de defectes congènits de la ciutat de Barcelona, 2008) (taula 4.104).

An crom/EM	<30	30-34	35-39	40-44	>40
T21 REDCB 1992-2007	13,3%	24,1%	41,9%	19,3%	1,4%
An crom / EM	<30	30-34	35-38	>38	
Aneu aut tesi 1999-2009	12,9%	26,7%	35,6%	24,8%	-

6.2.4 ESTUDIS D'ANEUPLOÏDIES GONOSÒMIQUES I SEGUIMENT CLÍNIC

El percentatge d'ILE pel conjunt d'aneuploïdies gonosòmiques d'aquest treball és del 64,3%, que coincideix amb la taxa indicada per d'altres estudis (taula 4.105). La variabilitat entre els diferents estudis es deu sobretot a l'exclusió o no dels casos amb troballes ecogràfiques i dels casos d'avortament espontani en el càlcul del percentatge d'ILE sobre els casos totals. S'observa una tendència d'ILE decreixent en el temps per a les trisomies sexuals (47,XXY, 47,XYY i 47,XXX).

Estudi/An crom	45,X	mos45,X	47,XXY	47,XYY	47,XXX	Aneu gon	N mostres	Període	Comentari
Christian <i>et al.</i> , 2000	86%	58%	87.5%	20%	65%	65%	169	71-97	No exclusió de casos amb an eco
Sagi <i>et al.</i> , 2001	100%	76%	85%	75%	67%	80%	60	89-98	No exclusió de casos amb an eco
Forrester <i>et al.</i> , 2003	54%	-	46%	29%	17%	35%	132	86-99	No exclusió de casos amb an eco
Mezei <i>et al.</i> , 2004	72%	22%	72%	40%	29%	63%	66	90-01	Exclusió de casos amb an eco
Brun <i>et al.</i> , 2004	93%	-	32%	20%	25%	55%	73	91-01	No exclusió de casos amb an eco
Shaw <i>et al.</i> , 2008	100%	80%	33%	29%	38%	47%	57	91-05	Exclusió de casos amb an eco
Boyd <i>et al.</i> , 2010	-	-	41%	28%	23%	36%	153	00-05	Estudi de trisomies sexuals en mares >35 anys
Tesi, 2012	69% (n=16)	66,7% (n=6)	80% (n=5)	75% (n=4)	0% (n=3)	64,3% (n=34)	34	99-09	Tots menys un dels casos 45,X amb an eco No exclusió d'av esp

6.3 ESTUDIS DELS TIPUS D'ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DETECTADES

Els estudis dels tipus d'anomalies cromosòmiques detectades es presenten per al conjunt d'anomalies prenatales i postnatales, però també per a una deleció del cromosoma 7 i per a alguns casos de mosaics; la causa és que només s'han estudiat intercomparacions per a grans grups d'anomalies i per a determinades anomalies per les quals la casuística és escassa o bé el fenotip pot ser variable.

6.3.1 Total dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques prenatales detectades

La proporció dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques prenatales detectats (taula 4.52) és comparable a la d'altres estudis (taula 4.106) a excepció de la detecció d'anomalies estructurals, per als quals la detecció és en general major que la trobada en aquest treball. En d'altres estudis la freqüència de la T21 varia entre el 19 i el 57%, la de la T18 entre el 5 i el 23%, i la de les Aneu gon entre el 6,4 i el 20% (Grether *et al.*, 1991, Caron *et al.*, 1999).

An crom/Estudi	Sung-Hee <i>et al.</i> , 2008	Cerrillo <i>et al.</i> , 2009	Zhang <i>et al.</i> , 2010	Tesi, 2012
T21	36,9%	38%	54,96%	41,5%
T18	10,2%	12,5%	-	14,4%
T13	1,2%	3,9%	-	4,8%
Aneu gon	12,3%	12,5%	15,32%	16%
Tripl	-	-	4,5%	4,8%
Estr	38,8%	29%	25,23%	15,4%

El percentatge d'anomalies prenatales de sexe masculí i femení en aquest treball és semblant al de Cerrillo *et al.* (2009), perquè els dos gèneres són bastant equilibrats però amb un lleuger predomini del sexe cromosòmic femení.

Sexe/Estudi	Cerrillo <i>et al.</i> , 2009	Tesi, 2012
Masc	61 (48%)	90 (47,9%)
Fem	39 (52%)	98(52,1%)

6.3.2 Total dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques postnatales detectades

Els percentatges dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques postnatales detectats en aquest treball i en d'altres estudis consultats són comparables tot i que la variabilitat entre estudis ve determinada bàsicament per la població d'estudi (taula 4.108).

An crom/Estudi	Al Husain <i>et al.</i> , 1999	Morales <i>et al.</i> , 2007	Balkan <i>et al.</i> , 2010	Tesi, 2012
T21	43,3%	6,8%%	58,3%	15,3%
T18	5,2%	0,6%%	0,4%	1,2%
T13	0%	0,2%	0,2%	0%
Aneu gon	12,7%	26,6%	20,8%	24,7%
Tripl	0%	0%	0%	0%
An estr	38%	57,9%	19,9%	47%

6.3.3 Anomalies cromosòmiques estructurals

Només s'han estudiat casos referents a la del(7)(q11q21).

- **Deleció del(7)(q11q21)**

Els estudis consultats mostren malformacions ecogràfiques majors a nivell prenatal, i un fenotip ampliat i divers de la síndrome de Williams-Beuren a nivell postnatal: diferents

tipus d'hèrnies, malformacions cardíques, paladar partit, malformacions renals, glàndules adrenals hipoplàsiques i atrèsia coanal. Pot haver-hi diferents graus de sordera i ceguesa. Tots els casos estan afectats de retard mental i d'ectrodactília, aquest darrer signe aparentment associat a la deleció de 7q21.3 (Schinzel *et al.*, 2001).

Taula 4.109: Deleccions del cromosoma 7.		
Estudi/Seguiment	Seguiment prenatal	Seguiment postnatal
Crawford <i>et al.</i> , 1979	-	Naixement a les 37 sg del(7)(q11q21)dn Als 9 mesos presentava microcefàlia, baix pes, hipotonia, sordera lleugera, incapacitat de seure per ell mateix, no problemes oftalmològics, no altra dismòrfia, epilèpsia i alt grau d'impressió dactil·lar a mans i peus Als 3 anys presentava retard mental sever, no parla
Klep-De Pater <i>et al.</i> , 1979	-	Naixement a terme amb 2.160 g i paladar partit del(7)(q11q22)dn Amb 1 any tenia dificultats per menjar i retard del creixement que van millorar després de la correcció quirúrgica d'una hèrnia diafragmàtica Als 4 anys presentava retard físic i del creixement i dismorfisme facial, dits estrets bilaterals d'ambdues mans (dígits 2 i 5), hipotonia general i hipertonia de les cames. No parlava ni caminava sol. Tenia sordera lleugera
Roberts <i>et al.</i> , 1991	-	Naixement a les 35 sg per preeclàmpsia del(7)(q21.3)dn Presentava ectrodactília en les 4 extremitats i dismorfisme lleu (hipertelorisme amb plecs de l'epicant i rotació posterior de les orelles)
Tesi, 2012	Gestació assolida per donació d'ovòcits i espermatozous del(7)(q11.2q21) d'herència desconeguda Tetralogia de Fallot Peu bot esquerre Agenèsia renal AUU	Cas perdut

6.3.4 Anomalies cromosòmiques en mosaic

Els estudis s'han exposat només per als casos més rars o rellevants de mosaics autosòmics i gonosòmics.

6.3.4.1 Mosaics autosòmics

Es presenten els estudis consultats pel mosaic de trisomia 12 i pel mosaic de trisomia 21.

- **Mosaic de trisomia 12**

Els mosaics de T12 en LA són rars, i es detecten més en femelles que en mascles amb una ràtio mascle/femella de 3:20 (Staas *et al.*, 2003). També és excepcional detectar-los en SC i en SP d'individus afectes (Bischoff *et al.* 1995). El més freqüent és detectar-los de forma limitada en teixits placentaris, sense afectar el fetus (Preetpal *et al.*, 2011). Els estudis mostren que no hi ha un patró clínic per al mosaic de T12 perquè dependria dels òrgans afectats i, de totes maneres, un mosaic global que afectés una majoria d'òrgans i donés un fenotip concret no seria compatible segurament amb la supervivència intrauterina (Schinzel *et al.*, 2001). El cas descrit en aquest treball mostra com a troballes ecogràfiques una ectàsia pièlica i polihidramni, que no estan descrits en els estudis consultats (taula 4.110).

Taula 4.110: Mosaics de trisomia 12.		
Estudi/Seguiment	Seguiment prenatal	Seguiment postnatal
Richer <i>et al.</i> , 1977	-	Home 31 anys Signes: infertilitat i <i>situs inversus</i> Detecció mosaic en SP (11/157 cèl·lules). No altres estudis
Patil <i>et al.</i> , 1983	-	Dona 36 anys Signes: retard mental lleu, microcefàlia, escoliosi, dismòrfia facial, talla baixa, defectes neuromusculars Detecció mosaic en SP en 7/53 cèl·lules. No detecció en pell. No altres estudis
Leschot <i>et al.</i> , 1988	Detecció mosaic en LA (76/140 cèl·lules)	Nena 6 anys Funció cognitiva normal. Conducta idiota Detecció mosaic en orina (35/42 cèl·lules) No detecció mosaic en SP i en pell
Von Koskull <i>et al.</i> , 1989	Detecció mosaic en LA (7/16 cèl·lules)	Nadó femella que va ser èxitus a les 5 setmanes Signes: dismòrfia, anomalia cardíaca Detecció mosaic en pell (5/20 cèl·lules) i en placenta (16/16 cèl·lules) No detecció mosaic en SC i en SP
English <i>et al.</i> , 1994	-	Naixement fetus femení 42 sg Signes: dismòrfia facial, displàsia pigmentària, retard motor, desenvolupament neurològic retardat, talla baixa, escoliosi, microcefàlia, micrognàtia, defecte septal atrial ostium secundum Desenvolupament mental normal No detecció mosaic en 10 cèl·lules de SP en període neonatal. Reavaluació en 500 cèl·lules va detectar un mosaic del 0,4% Detecció mosaic en pell del 9% i més tard del 13%. No altres estudis
DeLozier-Blanchet <i>et al.</i> , 2000	-	Nen que va ser un èxitus en la infància Mosaic d'origen meiótic per no disjunció en meïsoi 1 materna Signes: displàsia pigmentària, anomalia cardíaca complexa, malformacions múltiples Detecció mosaic en melsa (100%) i fetge (100%) No detecció mosaic en SP i ovari
Boulard <i>et al.</i> , 2006	-	Dona 15 anys Signes: retard del creixement que va respondre amb tractament amb GH, fenotip endocrí amb malformació de la glàndula pituitària, anomalies ovàriques i telàrquia prematura Detecció mosaic en pell i biòpsia d'ovari
Preetpal <i>et al.</i> , 2011	Fetus femella Crib 1T+ per a T21 Volum LA normal	Naixement fetus femení 37 sg Signes: conducte arteriós mínim i forat oval No detecció mosaic en SP en període neonatal No altres estudis
Tesi, 2012	Fetus femella Troballes ecogràfiques: ectàsia pièlica, polihidramni Detecció mosaic en LA (3/73 cèl·lules)	ILE AP: Absència de malformacions externes i internes

- **Mosaic de trisomia 21**

Taula 4.111: Mosaics de trisomia 21.		
Estudi/Seguiment	Seguiment prenatal	Seguiment postnatal
Wallerstein <i>et al.</i> , 2000	L'ecografia obstètrica d'alta resolució pot ajudar en la correlació clínica i facilitar el consell genètic	Fenotip anòmal en el 50% de casos (n=96) de mosaics estudiats
Frias <i>et al.</i> , 2002	-	Aproximadament el 60% de T21 lliures es donen en parelles joves a causa de mosaics parentals constitucionals
Cui <i>et al.</i> , 2007	-	Dona 27 anys amb 4% cèl·lules amb T21 en pell i 0% en SP Intel·ligència i desenvolupament normals. No característiques físiques de T21 Història d'una filla T21 i d'una ILE per T21 nena Sospita de mosaic gonadal
Tesi, 2012	-	Dona 31 anys amb 3 cèl·lules T21 de 157 cèl·lules estudiades en SP. No característiques físiques de T21. Desenvolupament intel·lectual normal Història d'un fill T21 i d'una ILE per T21 nena Una tercera gestació va ser normal. Sospita de mosaic gonadal

Aproximadament l'1-2% de casos de síndrome de Down són formes en mosaic. Els pacients poden presentar un fenotip complet o bé una forma mitigada de la síndrome (Kohn *et al.*, 1970, Linné, 1979). S'originarien per un fenomen de no-disjunció mitòtica (Gardner *et al.*, 2004) (taula 4.111).

6.3.4.2 Mosaics gonosòmics

Es presenten els estudis per les formes de mosaic gonosòmic més comunes.

- **Mosaic mos 45,X/46,XX**

Els estudis prenatals consultats i els 2 casos d'aquest treball mostren que en la majoria de casos el pronòstic és bo aparentment (taula 4.112).

Taula 4.112: Mosaics gonosòmics mos 45,X/46,XX.		
Estudi/Seguiment	Seguiment prenatal	Seguiment postnatal
Kulkarni <i>et al.</i> , 1989	Gestant 42 anys i marit 57 anys 1 fetus sense an eco Indicació EMA Cultiu LA 1: mos 45,X[8]/46,XX[5] Cultiu LA 2: mos 45,X[4]/46,XX[6] Cultiu SC: mos 45,X[45]/46,XX[55]	ILE AP: No disgenèsia gonadal i absència de malformacions internes i externes
Koeberl <i>et al.</i> , 1995	12 fetus Mosaics amb % 45,X des del 7 al 71% en LA. Ind diverses: EMA, nivells < AFP, Ant Fam, Inf	SP: % 45,X <60% en els 12 casos i < 30% en 10 dels casos No sospita de síndrome de Turner ni retard del creixement en cap cas 2 casos de falla ovàrica prematura i 1 cas amb disfunció neurològica Discussió: aparent bon pronòstic en la majoria d'individus diagnosticats prenatalment
Huang <i>et al.</i> , 2002	17 fetus, 1 amb RCIU que va ser av esp i 16 restants sense an eco Mosaics amb ratios 45,X/46,XX de 2:23 a 12:3	8 casos amb naixement (2 casos amb signes turnerians i ràtios 7:10 i 3:14 en LA, i 6 casos amb fenotip normal) 8 casos d'ILE amb AP amb absència de malformacions internes i externes Discussió: el % de 45,X en LA no sembla un bon indicador del fenotip resultant
Tesi, 2012	Cas 1: Gestant amb EMA amb LA mos 45,X[13]/46,XX[78] Cas 2: Gestant amb Crib1T+ i RCIU amb LA mos 45,X[30]/46,XX[70]	Ambdós casos van néixer amb fenotip normal, el segon cas es va confirmar en SP en proporcions semblants

- **Mosaic mos 45,X/46,X,del(X)(q21)**

L'escassa literatura existent en mosaics estructurals del cromosoma X que acompanyen una línia monosòmica pel mateix cromosoma indica que generalment els signes turnerians són menys pronunciats en aquest tipus de pacients, i que la majoria presenten, però, un dèficit del creixement i una disfunció ovàrica. L'amenorrea primària no és sempre present, depèn del percentatge de la línia monosòmica pel cromosoma X (Schinzel, 2001). El cas detectat en aquest estudi presentava, en tot cas, una típica troballa ecogràfica de la síndrome de Turner com és l'higroma quístic septat.

- **Mosaic mos 45,X/47,XXX**

Les referències consultades mostren generalment poca afectació fenotípica en aquest tipus de mosaic, sempre condicionada, però, al percentatge de les diferents línies cel·lulars. Aparentment la línia trisòmica compensaria els efectes negatius de la línia amb monosomia X. El cas d'aquest treball, doncs, era força afectat ecogràficament, i la raó pot ser que aproximadament la meitat de les cèl·lules estudiades de 3 dels 4 cultius *in situ* eren monosòmiques pel cromosoma X (taula 4.113).

Taula 4.113: Mosaics gonosòmics mos 45,X/47,XXX.		
Estudi/Seguiment	Seguiment prenatal	Seguiment postnatal
Hsu <i>et al.</i> , 1971	-	Cas de pacient amb creixement lineal normal fins als 10 anys i retard del creixement posteriorment
Hsu <i>et al.</i> , 1984 Wheeler <i>et al.</i> , 1988	-	El desenvolupament gonadal és generalment normal
Netley, 1986 Bender <i>et al.</i> , 1993	-	El coeficient intel·lectual no està afectat amb significació estadística
Schinzel, 2001	-	Els estigmes turnerians són menys pronunciats generalment, en tot cas només amb retard del creixement i disfunció gonadal
Sybert, 2002	-	Cap dels 16 pacients estudiats tenia retard mental. No diferències significatives del risc de retard mental entre mos 45,X/47,XXX i 45,X Aproximadament 60% dels casos amb estatura baixa Fertilitat afectada en la majoria dels casos
Akbas <i>et al.</i> , 2009	-	Cas de pacient de 17 anys amb talla baixa, pèl mínim a pubis i axil·les i mans curtes
Tesi, 2012	Gestant de 27 anys Ind An prèv 46,X,add(Y)(p?)dn Cultiu <i>in situ</i> : de 4 cultius, 3 amb 50% de cada línia cel·lular, i 1 flascó només amb 47,XXX	Eco: higroma quístic que va acabar en edema generalitzat, ascitis i QPC ILE AP: confirmació troballes ecogràfiques i hipoplàsia ovàrica

- **Mosaic mos 45,X/46,XY**

La bibliografia consultada mostra una gran variabilitat fenotípica postnatal en aquest tipus de mosaic que, com en els dos casos d'aquest estudi, se solen detectar prenatalment de forma fortuïta perquè no solen presentar signes ecogràfics (taula 4.114).

Taula 4.114: Mosaics gonosòmics mos 45,X/46,XY.		
Estudi/Seguiment	Seguiment prenatal	Seguiment postnatal
Hsu, 1989	-	De 47 casos, 42 casos van ser fenotips normals i 3 casos van ser afectats de disgenèsia gonadal amb gònades internes asimètriques. Els altres 2 casos eren qüestionablement anòmals
Telvi <i>et al.</i> , 1999	-	Fenotip variable des de la clàssica síndrome de Turner a mascles amb genitals ambigus o a mascles normals però infèrtils No correlació entre les proporcions cel·lulars en SP i el fenotip
Müller <i>et al.</i> , 1999	-	Risc de tumors gonadals
Huang <i>et al.</i> , 2002	-	La majoria (90-95%) de gestacions X/XY detectades prenatalment resulten fenotips normals, a causa del fet que la verificació no està esbiaixada
Tesi, 2012	<u>Cas 1</u> : gestant 32 anys amb història de 2 av esp Ind An prèv T21. Cultiu <i>in situ</i> : de 4 cultius, 2 amb 25% de cèl·lules 45,X, 1 amb 50% de cèl·lules 45,X, i 1 flascó tripsinitzat amb 4 de 10 metafases 45,X. No troballes ecogràfiques <u>Cas 2</u> : Gestant amb història d'1 av esp. Ind EMA. Cultiu tripsinitzat: 95% cèl·lules 45,X No troballes ecogràfiques	ILE 19+6 sg AP: Testicles intraabdominals sense altres malformacions internes i externes ILE 21 sg AP: Absència de malformacions internes i externes

6.4 ANÀLISI DE LES DADES ECOGRÀFIQUES DE LES ANEUPLOÏDIES AUTOSÒMIQUES PRENATALS I ESTUDIS DE SENSIBILITAT DE L'ECOGRAFIA OBSTÈTRICA

Els estudis sobre les freqüències de les troballes ecogràfiques de les aneuploïdies autosòmiques es presenten per a la T21, T18 i T13 (taules 4.115 a 4.132). No s'han localitzat estudis de quantificació de troballes ecogràfiques en aquestes síndromes per a la hidropesia, les anomalies facials, les anomalies del SNC que no inclouen l'holoprosencefàlia, el polihidramni i les anomalies de l'aparell genital.

6.4.1 Anàlisi de les dades ecogràfiques de les aneuploïdies autosòmiques

L'anàlisi s'ha diferenciat per a les anomalies i per als marcadors ecogràfics registrats en aquest estudi.

6.4.1.1 Anomalies ecogràfiques

L'higroma quístic definit com a estructura quística bilateral i septada a la regió occipital comporta en un 75% dels casos una anomalia cromosòmica, que a la vegada en el 95% de les anomalies es tracta de la síndrome de Turner, però també s'associa en un percentatge molt inferior a la T21, T18 i T13 (Nicolaidis, 2004a, Descamps *et al.*, 1997). Es tracta d'una distensió extrema dels sacs limfàtics a causa de la falla de comunicació amb la vena jugular interna. Cal distingir-lo del plec o edema nucal subcutani, que comporta en 1/3 dels casos una anomalia cromosòmica, i que a la vegada en el 75% de les anomalies es tracta d'una T21 o d'una T18; la causa seria en aquest cas un acúmulo subcutani de fluid com a signe predictiu d'hidropesia fetal (Nicolaidis *et al.*, 1992a, Nicolaidis, 2004a). En aquest estudi la freqüència d'higroma quístic detectada és molt major a la informada per la bibliografia (taula 4.115) i, en canvi, la freqüència del plec nucal és molt menor (taula 4.123).

La freqüència d'anomalies cardíaques detectada és inferior a la de la bibliografia (taula 4.116).

L'omfalocèle sol ser l'anomalia abdominal més freqüent en les trisomies autosòmiques, i en aquest estudi no es va detectar en cap dels casos de T21, en 3 dels 26 casos de T18 i en un dels 9 casos de T13. Per tant, atenent només a aquesta anomalia, la freqüència trobada en la nostra casuística és baixa en comparació amb la bibliografia (taula 4.117).

Amb referència a les anomalies genitourinàries (sense tenir en compte la dilatació de les pelvis renals, que es tracta com a marcador ecogràfic), els 2 casos de T18 presentaven en un cas uns ronyons en ferradura i en l'altre cas una hipoplàsia de genitals; el cas de T13 presentava una hipertròfia de clitoris i una fusió de llavis majors. Tots els casos van ser confirmats per l'AP. Respecte de les malformacions renals, la bibliografia consultada indica casos d'agenèsia renal, però no de malformació de ronyons en ferradura com el cas de T18 d'aquest estudi (taula 4.118).

No s'han localitzat dades quantitatives per a les anomalies de les extremitats i l'esquelet, però sí dades dels tipus d'anomalies possibles, i van ser totes presents en els casos d'aquesta sèrie. Aproximadament la meitat de casos de T18 i T13 van presentar aquest tipus d'anomalies (taula 4.119).

No s'han localitzat dades quantitatives per al RCIU, però com indica la literatura i es confirma en aquesta sèrie, té una especial rellevància en la T18 (taula 4.120).

La freqüència d'holoprosencefàlia coincideix per a la T13 amb la descrita per Cicero *et al.*, però cap dels 26 casos de T18 la presenta en relació amb la freqüència del 40% descrita per Nicolaidès *et al.* (taula 4.121).

Taula 4.115: Freqüència de l'higroma quístic en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
Higr quístic/Tris	T21	T18	T13
Nicolaidès <i>et al.</i> , 1992a	3%	17%	0%
Machin, 1997	-	7,3%	-
De Vigan <i>et al.</i> , 2001 Estudi EUROSCAN	32,6% (n=86)	21,7% (n=26)	15,5% (n=9)
Tesi, 2012	17,3% (13/75)	42,3% (11/26)	22,2% (2/9)

Taula 4.116: Freqüència de les anomalies cardíques en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
An card/Tris	T21	T18	T13
Nora <i>et al.</i> , 1978	50%	>90%	>90%
De Vigan <i>et al.</i> , 2001 Estudi EUROSCAN	12,5% (n=33)	19,2% (n=23)	29,3% (n=17)
Shipp <i>et al.</i> , 2002	-	>90%	>90%
Cicero <i>et al.</i> , 2003b Cicero <i>et al.</i> , 2004	50%	>90%	>90%
Nicolaidès, 2003 Nicolaidès, 2004a Nicolaidès <i>et al.</i> , 2004b	40%	>90%	>90%
Tesi, 2012	15,9% (11/69)	45,5% (10/22)	44,4% (4/9)

Taula 4.117: Freqüència de les anomalies abdominals en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
An abd/Tris	T21	T18	T13
Nicolaidès, 2003 Nicolaidès, 2004a Nicolaidès <i>et al.</i> , 2004b	-	30% omfalocèle	40% omfalocèle
Tesi, 2012	2,7% (2/75)	15,4% (4/26)	33,3% (3/9)

Taula 4.118: Freqüència de les anomalies genitourinàries en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
An genitour/Tris	T21	T18	T13
Nicolaidès, 2003 Nicolaidès, 2004a Nicolaidès <i>et al.</i> , 2004b	-	Poden estar presents ronyons poliquístics i agenèsia renal	Poden estar presents ronyons poliquístics i agenèsia renal
Tesi, 2012	0%	9,1% (2/22)	11,1% (1/9)

Taula 4.119: Freqüència de les anomalies de les extremitats i l'esquelet en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
An extr-esq/Tris	T21	T18	T13
Snidjers <i>et al.</i> , 1996	Clinodactília <i>Sandal gap</i>	Dits sobreposats Peus en balanci	Polidactília
De Vigan <i>et al.</i> , 2001 Estudi EUROSCAN	3,4% (n=9)	14,2% (n=17)	13,8% (n=8)
Tesi, 2012	2,9% (2/69)	45,5% (10/22)	55,5% (5/9)

Taula 4.120: Freqüència del retard del creixement intrauterí en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
RCIU/Tris	T21	T18	T13
Snidjers <i>et al.</i> , 1993	-	RCIU present	-
Nicolaidès <i>et al.</i> , 1996 Nicolaidès, 2004a Nicolaidès <i>et al.</i> , 2004b	Pràcticament normal	Moderadament sever	Lleu
Tesi, 2012	2,7% (2/75)	7,7% (2/26)	0%

Taula 4.121: Freqüència de l'holoprosencefàlia en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
Holoprosencefàlia/Tris	T21	T18	T13
De Vigan <i>et al.</i> , 2001 Estudi EUROSCAN	-	1,7% (n=2)	25,9% (n=15)
Cicero <i>et al.</i> , 2003b	-	-	30%
Nicolaidès 2003 Nicolaidès, 2004a Nicolaidès <i>et al.</i> , 2004b	-	40%	-
Tesi, 2012	0%	0%	33,3% (3/9)

6.4.1.2 Marcadors ecogràfics

Les dades quantitatives per a la TN augm coincideixen amb les descrites per la bibliografia per a la T21 i la T18, però el percentatge és menor per als casos de T13 (taula 4.122).

El plec nucal engruixit té una freqüència molt menor a la descrita per la literatura (taula 4.123).

La freqüència d'anomalies del conducte venós, de l'absència o hipoplàsia de l'os nasal, de l'AUU, del focus hiperecogènic cardíac, de la hiperrefringència del budell i del fèmur curt és baixa en comparació amb la literatura (taules 4.124, 4.125, 4.126, 4.127, 4.128 i 4.130). Els estudis consultats diferencien de forma clara les freqüències d'absència i hipoplàsia i de l'os nasal, i la mesura en 1r o 2n trimestre de gestació. El focus hiperecogènic cardíac es mostra com un marcador poc sensible i específic: menys d'una mitjana d'un 20% de fetus aneuploïdes el presenten i, per contra, es detecta en un 5-10% de fetus normals (Shipp *et al.*, 2002). Els estudis consultats informen des d'una freqüència d'un 50-60% de fèmur curt per a la T21 fins a la conclusió que l'evidència d'aquests estudis no és demostrable. En aquest treball es va confirmar el fèmur curt en 6 dels 75 casos de T21, sense poder afirmar que aquesta biometria s'hagués mesurat en tots els casos.

La DPR detectada en els casos de T21 és del 15,9%, que es correspon amb el descrit a la bibliografia (taula 4.129).

Els QPC estan presents en el 38,5% de casos de T18 com indica Shipp *et al.* (2002), i resulta, com indica Cicero *et al.* (2003b), un marcador ecogràfic de 2T d'alerta per seguir buscant altres troballes ecogràfiques suggestives de T18 (taula 4.131).

Taula 4.122: Freqüència de la translucidesa nucal augmentada en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
TN augm/Tris	T21	T18	T13
Snidjers <i>et al.</i> , 1998	-	79%	72%
Ruoti <i>et al.</i> , 2008	-	-	-
Nicolaides, 2003	77% (4,7% FP)	-	-
Nicolaides, 2004a	75%	-	-
Malone <i>et al.</i> , 2005 (FASTER)	70% (5% FP)	-	-
Tesi, 2012	60% (45/75)	61,5% (16/26)	33,3% (3/9)

Taula 4.123: Freqüència del plec nucal engruixit en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
Plec nucal engruixit/Tris	T21	T18	T13
Benacerraf <i>et al.</i> , 1985	Associació plec nucal-T21	-	-
Benacerraf <i>et al.</i> , 1987	40% (0,1% FP)	-	-
Benacerraf <i>et al.</i> , 1992	-	-	-
Nicolaides <i>et al.</i> , 1992a	57%	10%	11%
Lynch <i>et al.</i> , 1989	-	-	-
Crane <i>et al.</i> , 1991	-	-	-
Watson <i>et al.</i> , 1994	40-75% (<2% FP)	-	-
Grandjean <i>et al.</i> , 1995	-	-	-
Borrell <i>et al.</i> , 1996	-	-	-
Snidjers <i>et al.</i> , 1998	77% (5% FP)	-	-
Ruoti <i>et al.</i> , 2008	-	-	-
Nyberg <i>et al.</i> , 2001	33,5% (0,6% FP)	-	-
Bromley <i>et al.</i> , 2002b	-	-	-
Borrell <i>et al.</i> , 1996	40-75% (<2%) FP)	-	-
Shipp <i>et al.</i> , 2002	-	-	-
Cicero <i>et al.</i> , 2003b	33% (0,6% FP)	-	-
Cicero <i>et al.</i> , 2004	-	-	-
Malone <i>et al.</i> , 2005 (FASTER)	70% (5% FP)	-	-
Tesi, 2012	17,4% (12/69)	9,1% (2/22)	0%

Taula 4.124: Freqüència de les anomalies del conducte venós en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
An cond venós/Tris	T21	T18	T13
Matias <i>et al.</i> , 1998 Antolin <i>et al.</i> , 2001 Bilardo <i>et al.</i> , 2001 Mavrides <i>et al.</i> , 2002 Murta <i>et al.</i> , 2002 Zoppi <i>et al.</i> , 2002	Ona A absent o reversa en 60-90% fetus cromosòmicament anòmals (5% FP) en 1T		
Nicolaides, 2003 Nicolaides, 2004a Nicolaides <i>et al.</i> , 2004b	80% (5% FP)	-	-
Maiz <i>et al.</i> , 2008	71% (5% FP)	-	-
Tesi, 2012	9% (7/75)	3,8% (1/26)	0%

Taula 4.125: Freqüència de l'absència o hipoplàsia de l'os nasal en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
Abs/Hipo os nasal/Tris	T21	T18	T13
Cicero <i>et al.</i> , 2001	73% Absència en 1T (0,1% FP)	-	-
Farkas <i>et al.</i> , 2001	50% Hipoplàsia a nivell postnatal en T21	-	-
Cicero <i>et al.</i> , 2003b	62% Hipoplàsia en 2T (1,2% FP)	-	-
Otano <i>et al.</i> , 2002 Cicero <i>et al.</i> , 2001 Cicero <i>et al.</i> , 2003a Orlandi <i>et al.</i> , 2003 Zoppi <i>et al.</i> , 2003	60-70% Hipoplàsia en 2T (<3% FP)	-	-
Bromley <i>et al.</i> , 2002a Cicero <i>et al.</i> , 2003c Cusick <i>et al.</i> , 2004 Odibo <i>et al.</i> , 2006	70% Hipoplàsia en 2T (5% FP)	-	-
Bromley <i>et al.</i> , 2002a Vintzileos <i>et al.</i> , 2003 Odibo, <i>et al.</i> , 2004	30-40% Absència en 2T (FP mínim)	-	-
Nicolaides, 03, 04 [65, 120, 124]	60-70% Abs/Hipo en 1T	50-55% Abs/Hipo en 1T	30% Abs/Hipo en 1T
Tesi, 2012	5,3% (4/75) Abs/Hipo en 1 T	3,8% (1/26) Abs/Hipo en 1T	0% Abs/Hipo en 1T

Taula 4.126: Freqüència de l'artèria umbilical única en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
AUU/Tris	T21	T18	T13
Nicolaides, 2003 Nicolaides, 2004a Nicolaides <i>et al.</i> , 2004b	-	75%	-
Rembouskos <i>et al.</i> , 2003	-	80% (3% FP)	-
Tesi, 2012	0%	15,3% (4/26)	33,3% (3/9)

Taula 4.127: Freqüència del focus hiperecogènic cardíac en les aneuploïdies autosòmiques prenatales.			
Focus hiper cardíac/Tris	T21	T18	T13
Benacerraf <i>et al.</i> , 1988 Roberts <i>et al.</i> , 1992 Lehman <i>et al.</i> , 1995	-	-	40%
Roberts <i>et al.</i> , 1992	16% (2% FP) en 2T	-	39% (2% FP) en 2T
Bromley <i>et al.</i> , 1995	18% (4,7%)	-	-
Bromley <i>et al.</i> , 1998 Sepulveda <i>et al.</i> , 1995 Sepulveda <i>et al.</i> , 1998 Simpson <i>et al.</i> , 1996 Wax <i>et al.</i> , 1998	<20% (5-10% FP)	<20% (5-10% FP)	<20% (5-10% FP)
Nyberg <i>et al.</i> , 2001 Bromley <i>et al.</i> , 2002b	28,2% (4.4%)	-	-
Shipp <i>et al.</i> , 2002	16% (2% FP)	-	39% (5-10% FP)
Tesi, 2012	7,2% (5/69)	4,5% (1/22)	0%

Taula 4.128: Freqüència de la hiperrefringència del budell en les aneuploidies autosòmiques prenatales.			
Hiper budell/Tris	T21	T18	T13
Nyberg <i>et al.</i> , 1990 Nyberd <i>et al.</i> , 1993 Dicke <i>et al.</i> , 1992 Scioscia <i>et al.</i> , 1992 Bromley <i>et al.</i> , 1994 Sepulveda <i>et al.</i> , 2000	3,3-27% (FP<1%)	-	-
Bromley <i>et al.</i> , 1994	12,5% en 2T	-	-
Nyberg <i>et al.</i> , 2001 Bromley <i>et al.</i> , 2002b	13,3% (0.6% FP)	-	-
Borrell <i>et al.</i> , 1996 Shipp <i>et al.</i> , 2002	12,5% (0.6% FP)	-	-
Cicero <i>et al.</i> , 2003b Cicero <i>et al.</i> , 2004	13%	-	-
Tesi, 2012	1,4% (1/69)	9,1% (2/22)	11,1% (1/9)

Taula 4.129: Freqüència de la dilatació de les pelvis renals en les aneuploidies autosòmiques prenatales.			
DPR/Tris	T21	T18	T13
Benacerraf <i>et al.</i> , 1990 Corteville <i>et al.</i> , 1992	17-25% (2-3%) en 2T	-	-
Nyberg <i>et al.</i> , 2001 Bromley <i>et al.</i> , 2002b	18% (2,6% FP)	-	-
Borrell <i>et al.</i> , 1996 Shipp <i>et al.</i> , 2002	17-25%	-	-
Nicolaides, 2003 Nicolaides, 2004a Nicolaides <i>et al.</i> , 2004b	Hidronefrosi lleu	Hidronefrosi moderada/severa	Hidronefrosi moderada/severa
Tesi, 2012	15,9%	4,5%	11,1%

Taula 4.130: Freqüència del fèmur curt en les aneuploidies autosòmiques prenatales.			
Fèmur curt/Tris	T21	T18	T13
Benacerraf <i>et al.</i> , 1987 Lockwood <i>et al.</i> , 1987	50-68% en 2T	-	-
LaFollette <i>et al.</i> , 1989 Nyberg <i>et al.</i> , 1990b Hadlock <i>et al.</i> , 1992	No evidència demostrable	-	-
Nyberg <i>et al.</i> , 2001 Bromley <i>et al.</i> , 2002b	41,4% (5,2% FP)	-	-
Borrell <i>et al.</i> , 1996 Shipp <i>et al.</i> , 2002	50-68%	-	-
Tesi, 2012	8% (6/75)	0%	0%

Taula 4.131: Freqüència dels quists de plexes coroides en les aneuploidies autosòmiques prenatales.			
QPC/Tris	T21	T18	T13
Shipp <i>et al.</i> , 2002	-	33,3% (1-2% FP) en 2T	-
Tesi, 2012	5,3%	38,5%	0%

Taula 4.132: Freqüència de l'absència de troballes ecogràfiques en les aneuploidies autosòmiques prenatales.			
Abs trob eco/Tris	T21	T18	T13
Nyberg <i>et al.</i> , 2001 Bromley <i>et al.</i> , 2002b	25,7% T21 (n=350) 86,5% fetus (n=9384) sense anomalia cromosòmica	-	-
Tesi, 2012	16% (12/75)	3,8% (1/26)	0%

6.4.2 Anàlisi de la sensibilitat de l'ecografia obstètrica

Els estudis consultats mostren unes taxes globals majors de detecció d'anomalies estructurals quan l'exploració es fa en poblacions de gestants d'alt risc (per cribratge bioquímic prenatal positiu o per edat materna avançada), i si es tenen en compte només anomalies ecogràfiques prescindint dels marcadors o anomalies menors.

Taula 4.133: Sensibilitat (TD) de l'ecografia obstètrica de la tesi i d'altres estudis.		
Estudi/Indic	TD i TFP	Comentaris
Crane <i>et al.</i> , 1994	35,7% TD mitjana 16% TD mitjana abans de les 24 sg	Estudi randomitzat nord-americà (RADIUS study) Període 1987-1991
Boyd <i>et al.</i> , 1998	50% TD mitjana en anomalies majors	Àrea geogràfica d'Oxford Població no seleccionada Període 1991-1996
Levi, 1998	55% TD mitjana en gestants de baix risc i del 92% en gestants d'alt risc 45% TD mitjana amb una sola ecografia abans de les 20 sg i del 60% amb ecografies seriades durant tot l'embaràs	Article de revisió
Grandjean <i>et al.</i> , 1999	61,4% TD mitjana 44% TD mitjana abans de les 24 sg TFP: 9,9% Detecció del 97% per l'higroma quístic	Estudi multicèntric europeu prospectiu en població no seleccionada (EUROFETUS study) Període 1990-1993 La hidropesia fetal no és valorada
De Vigan <i>et al.</i> , 2001	37,7% TD mitjana	Estudi multicèntric europeu prospectiu en població no seleccionada (EUROSCAN working group)
Wong <i>et al.</i> , 2004	72% TD mitjana en anomalies majors	Estudi multicèntric australià en centres amb exploracions ecogràfiques de nivell bàsic i en gestants de baix risc Període desconegut
Salvador <i>et al.</i> , 2005	50% TD mitjana en anomalies majors (30% TD mitjana en anomalies detectades abans de les 23 sg)	Resultats del REDCB Estudi retrospectiu en població no seleccionada Període 1992-1999
Munim <i>et al.</i> , 2006	48,8% TD mitjana en anomalies majors Detecció major per a les anomalies del SNC i anomalies renals Detecció menor per a les anomalies facials, cardíaques i de les extremitats i l'esquelet	Estudi retrospectiu pakistanès en població seleccionada d'alt risc Pràctica de dues ecografies abans de les 12 sg i a les 20 sg per part d'ecografistes amb experiència diversa Període 2001-2003
Martinez-Zamora <i>et al.</i> , 2007	TFP: 9,3% Anomalies genitals i gastrointestinals amb major percentatge Anomalies urinàries amb major nombre absolut Anomalies específiques amb major nombre absolut: DPR, ventriculomegàlia cerebral, quists abdominals i extremitats curtes	Estudi prospectiu català en població seleccionada amb malformacions estructurals fetals Resultats de l' Hospital Clínic de Barcelona Període 1994-2004
Puerto, 2008	56% TD mitjana (del 18 al 85% segons el tipus d'anomalia)	Resultats de l' Hospital Clínic de Barcelona Població no seleccionada
Tesi, 2012	59,1% TD mitjana en anomalies ecogràfiques (sense tenir en compte els marcadors ecogràfics) TFP: 12,8%	Estudi retrospectiu català en població no seleccionada Resultats de l' Hospital Dr. Josep Trueta de Girona Període 1999-2009

6.5 ESTUDIS DE SENSIBILITAT DEL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES

Respecte de la sensibilitat s'han comparat només treballs de Crib1T combinat (PAPP-A+ β -hCG+TN) i de Crib2T de doble marcador (AFP+ β -hCG), perquè han estat els mètodes emprats a l'Hospital Dr. Josep Trueta en el període d'estudi.

Els estudis de sensibilitat del cribratge prenatal d'aneuploïdies mostren sempre un rendiment major pel Crib1T respecte del Crib2T. Bastants dels estudis de Crib1T combinat no defineixen si les determinacions bioquímiques i ecogràfiques es van fer en un sol pas o de manera seqüencial, per la qual cosa se suposa que les determinacions es devien fer d'ambdues maneres. Al nostre hospital la gran majoria de determinacions es van fer en un sol pas.

Cal tenir en compte que les dades de taxa de cribratges positius (TCP) d'aquesta sèrie són superiors a les dades de taxa de falsos positius (TFP) d'altres sèries en part perquè no es disposa dels resultats de tots els cariotips dels cribratges positius.

Taula 4.134: Sensibilitat del Crib1T i del Crib2T de la tesi i d'altres estudis.			
Estudi/Indic	Sensibilitat (TD o detecció)	TFP o TCP	Comentaris
Wald <i>et al.</i> , 2003	Crib1T/T21: 85%	TFP: 6,1%	Estudi prospectiu multicèntric anglès SURUSS 47.053 casos tancats amb 101 casos amb T21 PAPP-A+ f β -hCG+TN a partir de les 10 sg
	Crib2T/T21: 85%	TFP: 13,1%	AFP+ f β -hCG
Wapner <i>et al.</i> , 2003	Crib1T/T21: 85,2%	TFP: 9,4%	Estudi prospectiu multicèntric nord-americà 8.514 casos tancats PAPP-A+ f β -hCG+TN entre les 11 i 14 sg
	Crib1T/T21: 78,7%	TFP: 5%	
	Crib1T/T18: 90,9%	TFP: 2%	
Malone <i>et al.</i> , 2003	Crib1T/T21: 82%	TFP: 5%	Metaanàlisi nord-americana
Sabrià <i>et al.</i> , 2004	Crib1T/T21: 86,9%	TFP: 5%	Resultats de l' Hospital Dr. Josep Trueta de Girona PAPP-A+ f β -hCG+TN >3.200 casos tancats 18% gestants amb edat >35anys Nivell de tall del risc: 1/270
	Crib1T/T18: 75%	TFP: 1%	
	Crib1T/Aneu: 87,4%	TFP: 5%	
	Crib2T/T21: 65,5%	TFP: 5%	AFP+ f β -hCG >10.000 casos tancats 13% gestants amb edat >35anys Nivell de tall del risc: 1/270
	Crib2T/T18: 55,5%	TFP: 0,5%	
	Crib2T/Aneu: 46,2%	TFP: 5%	
Bach <i>et al.</i> , 2004	Crib1T/T21: 83% (10/12) Crib1T/Aneu: 82% (23/28)	TFP: 5,4%	Resultats de l' Hospital Dr. Josep Trueta de Girona Estudi prospectiu PAPP-A+ f β -hCG+TN 3.492 casos tancats Nivell de tall del risc: 1/270
Borrell <i>et al.</i> , 2004	Crib1T/T21: 88% (7/8)	TFP: 3,3%	Resultats de l' Hospital Clínic de Barcelona Estudi poblacional prospectiu PAPP-A+ f β -hCG+TN determinats en 2 passos 2.976 casos tancats Nivell de tall del risc: 1/250
Fortuny <i>et al.</i> , 2004	Crib2T/T21: 65% (13/20)	TFP: 11%	Resultats de l' Hospital Clínic de Barcelona AFP+ f β -hCG Estudi poblacional prospectiu
D'Alton <i>et al.</i> , 2005 Fergal <i>et al.</i> , 2005	Crib1T/T21: 85%	TFP 11 sg: 3,8% TFP 12 sg: 4,8% TFP 13 sg: 6,8	Estudi prospectiu multicèntric nord-americà FASTER L'avaluació de l'os nasal en el 1T no va ser útil en el cribratge poblacional de T21 L'higroma quístic septat és una troballa ecogràfica freqüent en el 1T i es mostra com a un marcador potent d'aneuploidia fetal Quan hi ha un control apropiat de la mesura de la TN el Crib1T combinat (PAPP-A+ f β -hCG+TN) és un mètode poderós per al diagnòstic de la T21. Els millors resultats (TFP menor) s'obtenen a les 11 sg en comparació amb els de les 12 i 13 sg.
Rodríguez <i>et al.</i> , 2011	Crib1T/T21: 84% 1 pas	TFP: 6%	Resultats de l' Institut Universitari Dexeus
	Crib1T/T21: 88% seqüencial	TFP: 5%	
Tesi, 2012	Crib1T/T21: 88,9% (16/18) Crib1T/Aneu: 73,7% (28/38)	TCP: 4,5-8%	Pacients del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany Estudi retrospectiu PAPP-A+ f β -hCG+TN 7.228 casos no tancats 19% gestants amb edat \geq 35 anys Nivell de tall del risc: 1/270 Mètode en un sol pas
	Crib2T/T21: 45% (9/20) Crib2T/Aneu: 37,8% (14/37)	TCP: 4,7-10%	AFP+ β -hCG/f β -hCG 8.946 casos no tancats 17,9% gestants amb edat \geq 35 anys Nivell de tall del risc: 1/270

V. DISCUSSIÓ

La discussió dels resultats obtinguts s'ha fet atenent a l'ordre aproximat de presentació en el capítol IV. RESULTATS. Es discuteixen només aquells apartats que es creuen indicats perquè són més rellevants. No es discuteix la part d'estudis de comparació dels resultats perquè és un apartat de suport a la resta de resultats.

1. ANÀLISI DELS INDICADORS DE L'ÚS DEL DIAGNÒSTIC CITOGENÈTIC A L'ÀREA GEOGRÀFICA I EN EL PERÍODE ESTUDIATS

En aquest apartat es discuteixen la taxa de detecció, la procedència i les indicacions per a l'estudi del diagnòstic citogenètic prenatal i postnatal.

Taxa d'utilització i procedència del diagnòstic citogenètic prenatal

La **taxa d'utilització** va augmentar des d'un 13,8% l'any 1999 fins a un màxim del 20,7% l'any 2002, i es va mantenir al voltant d'aquesta última xifra amb poques oscil·lacions fins a l'any 2009 (apartat 1.1.1, taula 4.9). Aquesta taxa pot estar lleugerament esbiaixada per defecte a causa del buit de dades de les determinacions fetes pel Centre de Genètica de Girona. Tot i això, les taxes anuals detectades continuen l'ascens progressiu d'un 2% al 15% de les registrades a Catalunya en el període 1986-1995 per la tesi doctoral de la Dra. Núria Clusellas Casals "Diagnòstic citogenètic prenatal a Catalunya durant 10 anys: 1986-1995" (Clusellas, 2000). Els factors que hi poden haver influït són els següents:

- La Instrucció 01/98 del SCS (Servei Català de la Salut, 1998) va generalitzar el cribratge bioquímic prenatal a totes les gestants residents a Catalunya que volguessin accedir-hi. Aquesta normativa indicava directament la determinació del cariotip fetal a dones de 38 anys o més, i a dones de menys de 38 anys amb un resultat de risc de cromosomopatia igual o superior a 1/270. Per tant, l'accés universal de les gestants a aquest programa de cribratge va ser un factor determinant de l'augment d'ús progressiu del diagnòstic citogenètic per part d'un sector ampli de gestants d'edats diverses.
- Hi va haver una tendència general d'increment de gestacions de dones de 38 anys o més en el període 1999-2009 i, concretament a la província de Girona i, segons dades de l'IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya. Parts segons l'edat i l'estat civil de la mare), aquest nombre es va traduir en un ascens de naixements des de 282 fins a 914 (taula 5.1). La prova invasiva seria, doncs, indicada a totes aquestes gestants per edat materna avançada segons la instrucció 01/98 del SCS.

Any	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Nascuts vius	282	323	394	428	522	574	607	696	687	733	914

- La població ha anat rebent en el temps més informació sobre la possibilitat de prevenir els defectes congènits i, per tant, l'ús del diagnòstic prenatal ha anat en augment.
- La taxa d'utilització del teixit fetal (TF) va augmentar des d'un 0,11% el 1999 fins a un 1% el 2009, i es va multiplicar per 10 al llarg del període estudiat (apartat 1.1.1, taula 4.7). El cariotip en TF fruit d'avortaments de repetició espontanis ha anat augmentant el volum al llarg dels anys a causa de l'interès creixent a fer consell genètic a la parella de cara a una futura gestació. Alguns autors recomanen fer-lo a totes les morts fetals; en canvi, d'altres suggereixen fer-lo només a determinats grups prèviament seleccionats. Sembla coherent, en tot cas, fer un estudi del cariotip en TF i en sang perifèrica (SP) de la parella en situació d'avortaments de repetició (Gardner *et al.*, 2004, pàg. 355, i Korteweg *et al.*, 2008).
- L'augment de laboratoris privats que fan determinacions citogenètiques ha suposat un bon suport assistencial a la medicina privada en l'àrea prenatal i de reproducció assistida, que suposadament fa més determinacions de cariotips per angoixa parental que la medicina pública. Per tant, en la medicina privada la demanda de cariotips respon sovint més a una demanda de tipus social que mèdica pròpiament dita. Aquest fet explicaria el nombre semblant de cariotips prenatals de **procedència** pública (n=7.471) i privada (n=7.353) (apartat 1.2.1, taula 4.13).

Pel fet de disposar només de 18 casos de cariotips en sang de cordó (SC) de procedència variada no s'ha fet un càlcul de la taxa d'utilització del diagnòstic citogenètic en aquest tipus de mostra perquè no seria representativa. Aquest fet es pot atribuir bàsicament a tres motius:

- Els cariotips en SC es van poder comptabilitzar com a cariotips en SP en alguns centres, però aquesta informació no va estar a l'abast.
- La cordocentesi és cada vegada menys freqüent pel risc augmentat de pèrdua fetal respecte de les altres proves invasives prenatales (Evans *et al.*, 2005).
- En els darrers anys i davant la implementació de metodologies de citogenètica molecular per al cribratge d'aneuploïdies com la hibridació *in situ* fluorescent (FISH) o la *quantitative fluorescent polymerase chain reaction* (QF-PCR), l'ús del cariotip en SC com a tècnica ràpida de diagnòstic ha anat quedant obsolet.

Taxa d'utilització i procedència del diagnòstic citogenètic postnatal

La **taxa d'utilització** es va triplicar de forma progressiva en els 10 anys estudiats: va augmentar des d'un 0,04% fins a un 0,14% (apartat 1.1.2, taula 4.12). És una evidència clara que en els darrers anys les guies clíniques i citogenètiques, com per exemple la de la European Cytogenetics Association (versió 1.1), recomanen la determinació del cariotip en situacions clíniques molt concretes, com la infertilitat, la dismòrfia, les anomalies congènites, el retard psicomotriu, la talla baixa i altres; la gran majoria són, doncs, indicacions mèdiques, per la qual cosa contrasta l'alt nombre de cariotips postnatals de **procedència** pública (n=4.369) respecte dels de referència privada (n=951) (apartat 1.2.2, taula 4.14).

La taxa d'utilització postnatal està també esbiaixada per defecte a causa dels buits de dades parcials o totals de les determinacions anuals fetes per alguns centres.

Indicacions per a l'estudi citogenètic prenatal

La major freqüència de la indicació "Edat materna avançada" (EMA) en l'estudi citogenètic en LA i VC s'explica perquè en bona part del període estudiat aquesta va ser una indicació ja suficient per a prova invasiva avalada per la sanitat pública i privada segons evidència científica (apartat 1.4.1, taules 4.16 i 4.17).

L'EMA i el "Cribratge bioquímic prenatal positiu" (CribBQ+) van ser les indicacions principals per a l'amniocentesi en el període 2005-2009; van representar el 66,4% de totes les indicacions (taula 4.16). És interessant comentar les conseqüències de l'aplicació generalitzada del cribratge del 1T segons Instrucció 07/2008 del CatSalut a partir de 2008 (apartat 1.4.1, figura 4.6):

- L'EMA com a indicació suficient per a prova invasiva desapareix, i cedeix el predomini a partir d'aleshores a la indicació CribBQ+. La mateixa evidència va ser exposada per l'article de Mademont-Soler *et al.* del 2011 fet en mostres de LA dels anys 1998-2009 a l'Hospital Clínic de Barcelona, si bé no concreta en quin moment hi va haver el gir en la distribució de les indicacions.
- Ambdues indicacions EMA i CribBQ+ disminueixen considerablement la freqüència a partir del segon semestre del 2009, fet que avala l'especificitat del Crib1T.

El conjunt "Anomalies ecogràfiques (An eco) + Marcadors ecogràfics (Marc eco) + Translucidesa nucal augmentada (TN augm)" representa el 13,8% d'indicacions per a amniocentesi i la tercera indicació més freqüent després de l'EMA i el CribBQ+; per a la biòpsia corial (BC), en canvi, representa el 27,2% d'indicacions, i és la segona indicació més freqüent després de l'EMA. Malgrat el diferent volum de mostres de LA i VC valorades (1.140 i 125 respectivament) que fan difícil la intercomparació, es fa palès l'ús diagnòstic precoç de la BC en casos de troballes ecogràfiques envers l'amniocentesi.

Indicacions per a l'estudi citogenètic postnatal

Les indicacions "Subfertilitat" (Subf) i el conjunt "Dismòrfia (Dism)/Fenotip suggestiu (Fen sug)" tenen les majors freqüències en aquest treball, i els estudis consultats en poblacions no seleccionades mostren que les mateixes freqüències són més o menys elevades en relació amb les polítiques sanitàries de cada país (apartat 1.4.2, taula 4.18 i apartat 6.1.2, taula 4.99).

2. INDICADORS DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES DETECTADES

A continuació es discuteixen la taxa de detecció, procedència pública o privada i procedència geogràfica dels cariotips anòmals prenatals i postnatals; i la relació dels cariotips anòmals prenatals amb l'edat materna i amb el tipus de seguiment clínic.

Taxa de detecció i procedència dels cariotips prenatals anòmals

La **taxa de detecció** va oscil·lar sense una tendència clara entre un mínim del 0,94% l'any 2003 i un màxim del 2,21% l'any 2000, amb una mitjana de l'1,4% (apartat 2.1.1, taula 4.19). Els estudis consultats mostren nivells de detecció de patologia prenatal superiors als d'aquest treball (apartat 6.2.1, taula 4.100), fet que es pot atribuir a les següents causes:

- La taxa de detecció d'aquest treball està probablement esbiaixada per defecte ja que s'ha calculat només en base a la patologia cromosòmica detectada a nivell assistencial en l'Hospital Dr. Josep Trueta, ja sigui per la determinació del cariotip o perquè es va practicar una interrupció legal de l'embaràs (ILE). Aquest hospital ha estat fins l'any 2009 l'únic centre acreditat a la província per practicar les ILE atenent a la llei vigent i, per tant, es va poder recollir gran part de la patologia cromosòmica; tot i així, hi ha un buit en la recollida de cromosomopaties d'aquest i d'altres centres que haurien acabat en avortament espontani o posterior a la prova invasiva.
- Les diferències observades es poden explicar en part també per la disparitat de criteris de selecció de la població de risc a qui oferir una prova invasiva. Així, algunes tendències consideren l'edat materna avançada a partir dels 34 anys i d'altres a partir dels 38 anys; l'angoixa materna és també una indicació que es té més o menys en compte segons si el centre és de procedència pública o privada.

En tot cas, sí que és comparable la major taxa de detecció en VC respecte de LA entre les dades d'aquest treball (mitjana de 2,2% vs. d'1,3% respectivament) i les d'altres estudis, com el de Zhang *et al.* del 2010).

La major detecció de patologia de **procedència** pública respecte de la privada (2,22% vs. 0,30%) destaca en comparació amb el nombre semblant de demanda de cariotips d'ambdues referències (apartat 2.2.1, taula 4.22). Les raons d'aquesta diferència poden ser, entre d'altres, les següents:

- Mentre que la patologia de procedència pública presenta un 1,8% d'indicacions per angoixa parental, per a la patologia de procedència privada aquesta indicació suposa un 13,6%. I per a aquesta indicació no s'espera precisament una alta detecció de patologia (apartat 2.2.1, taula 4.24).
- La major detecció de patologia de procedència pública respecte de la privada indica que les gestacions amb un risc augmentat d'anomalia cromosòmica són controlades principalment per centres públics.

Taxa de detecció dels cariotips postnatsals anòmals

La **taxa de detecció** va oscil·lar sense una tendència clara entre un mínim del 0,93% l'any 2005 i un màxim del 3,31% l'any 2004, amb una mitjana de l'1,8% (apartat 2.1.2, taula 4.20). Els estudis postnatsals consultats mostren uns nivells de detecció superiors als d'aquest treball (apartat 6.2.1, taula 4.101), fet que cal atribuir a la recollida parcial de dades, ja que en aquest cas l'Hospital Dr. Josep Trueta no és un filtre de recollida de dades com amb el registre d'ILE en la patologia prenatal. Per tant, aquest treball dona només una visió parcial de la patologia postnatal en l'àmbit de la província de Girona.

Procedència geogràfica dels cariotips anòmals

Les comarques amb més freqüència registrada de cromosomopaties prenatales i postnatales van ser el Gironès, el Baix Empordà i la Selva (apartat 2.5, taules 4.34 i 4.35), que es corresponen alhora amb les comarques amb més població (apartat 2.5, taula 4.36).

Les comarques de l'Alt Empordà i del Ripollès van ser les comarques amb menys patologia registrada, probablement perquè els límits geogràfics no són contigus amb els del Gironès, i per tant l'accés a l'assistència de l'Hospital Dr. Josep Trueta no era tan fàcil. A més, l'Alt Empordà té com a centre de referència l'Hospital de Figueres; i el

Ripollès té com a centre de referència l'Hospital de Campdevàrol, i fins fa pocs anys diverses especialitats eren derivades a l'Hospital de Vic per proximitat geogràfica. No es pot fer una anàlisi més exhaustiva en relació amb l'àrea geogràfica tenint en compte el recull parcial de patologia fet en aquest treball.

Cariotips anòmals prenatals i edat materna

La monosomia X i les triploïdies es mostren com les anomalies numèriques més freqüents en mares de menys de 35 anys (apartat 2.6.1, taula 4.39) respecte de les mares d'edat avançada (81% dels 16 casos 45,X i 67% dels 9 casos de triploïdies). Segons Nicolaidis, que el 1992 detecta el mateix en un recull de cariotips de fetus amb anomalies ecogràfiques, les explicacions possibles podrien ser una major freqüència de concepcions amb aquestes anomalies en mares joves, o bé una freqüència semblant per a totes les edats però amb l'avantatge que les dones joves poden aguantar gestacions amb anomalies d'alta letalitat durant més temps (Nicolaidis *et al.*, 1992b).

Cariotips anòmals prenatals i seguiment clínic

El percentatge d'ILE de prop del 70% en cariotips desequilibrats és alt per l'elevada repercussió fenotípica que comporten, i en concret per les aneuploïdies autosòmiques pot ser que vagi en augment al llarg del temps a la província per dos motius (apartat 2.6.4, taula 4.43):

- La implementació universal a partir del 2009 del Crib1T que, a causa de la seva major especificitat respecte del Crib2T, suposarà un descens en el nombre de falsos negatius. En el període 1999-2009 el nombre de falsos negatius registrats del Crib2T a la província ha estat de 7.
- El diagnòstic citogenètic rutinitzat en VC a partir del 2007 suposarà una detecció precoç d'aneuploïdies que es podran interrompre abans d'un possible avortament espontani.

En el cas de les aneuploïdies gonosòmiques cal fer una interpretació amb cautela perquè la mostra és limitada (n=34):

- Hi ha diferències aparentment significatives de percentatge d'ILE entre la monosomia X i la resta d'anomalies (formes en mosaic i trisomies sexuals) (taula 4.44), tal com indica també la literatura (apartat 6.2.4, taula 4.105). La monosomia X presenta un percentatge d'ILE del 68,75% sobre el total de casos detectats (en 11 dels 16 casos) i del 100% excloent els avortaments espontanis (en 11 dels 11 casos). La por de tenir un fill amb esterilitat i un desenvolupament anòmal dels caràcters sexuals determina gairebé sempre la decisió dels pares d'interrompre la gestació (Mezei *et al.*, 2004).
- S'observa una tendència decreixent d'ILE de trisomies sexuals a partir del 2004 en el període estudiat (apartat 2.6.4, taula 4.45), tot i haver comptabilitzat només 12 casos. Alguns estudis consultats mostren la mateixa tendència en el temps (Evans *et al.*, 1996 i Christian *et al.*, 2000). Aquest fet es pot atribuir a la informació donada als pares de forma conjunta i acurada per part d'obstetres i genetistes a partir del 2004, quan es va posar en marxa l'Àrea de Genètica al Laboratori Clínic ICS Girona. Aquest consell s'ha regularitzat en la creació el gener del 2010 de la "Consulta de Consell Genètic i Genètica Clínica" a l'Hospital Dr. Josep Trueta. També, els últims anys s'han publicat estudis prospectius de seguiment de gestants afectes i dels nadons, mostrant els efectes fenotípics lleus de les trisomies i tetrasomies sexuals (Nielsen *et al.*, 1991, Visoosak *et al.*, 1997, Ratcliffe, 1999, Abramsky *et al.*, 2001, Boyd *et al.*, 2010, Otter,

2010). El consell genètic és sovint un repte a causa de la variabilitat genotípica dins una mateixa síndrome i el pronòstic incert de variabilitat fenotípica davant les formes en mosaic. Les causes d'ILE o continuació de la gestació en aquests casos han estat molt investigades però sovint són poc enteses; en tot cas, semblaria que hi podrien influir factors com el tipus d'anomalia per la repercussió fenotípica més o menys elevada que pugui tenir, les formes completes o en mosaic de les anomalies, l'edat materna, la història obstètrica i familiar, les conviccions morals i religioses, la presència o no de troballes ecogràfiques, la taxa de detecció prenatal i amb el fet que hi hagi hagut o no un consell genètic a la parella. En la nostra experiència, i com que no hi va haver troballes ecogràfiques, probablement la por de tenir un fill afecte va decidir la ILE de la majoria de parelles amb trisomia sexual fetal (apartat 2.6.4, taula 4.46).

3. VALORACIÓ QUALITATIVA I QUANTITATIVA DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

En aquest apartat es discuteixen els casos prenatals sense cariotip i l'estudi dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques.

Casos prenatals sense cariotip i diagnosticats d'anomalia cromosòmica postnatalment

De les dades dels casos de T21 no diagnosticats prenatalment (apartat 3.2, taula 4.51) els següents aspectes donen lloc a discussió:

- En el període 1999-2009 el punt de tall indicatiu de risc de cromosomopatia pel cribratge bioquímic prenatal era d'1/270, de manera que per a valors iguals o superiors estava indicada la prova invasiva per a cariotip prenatal. Per a tots menys un dels casos exposats (el cas 4, amb un valor límit d'1/270, en què es desconeix el motiu pel qual no es va fer prova invasiva) el Crib1T o el Crib2T van ser negatius; es va tractar, doncs, de casos falsos negatius.
- Els casos 3, 5 i 7 amb cribratge del 2n trimestre negatiu i amb TN augm van ser diagnosticats abans de l'any 2004, quan es va implantar el Crib1T a nivell assistencial. Hi ha la possibilitat que, donat l'alt pes específic de la TN en el càlcul del valor del risc del Crib1T, actualment aquests casos haurien estat detectats per cribratge bioquímic prenatal.
- En tots els casos es van detectar troballes ecogràfiques, i aquest fet fa suposar que per aquest motiu probablement s'indicaria o hauria estat correcte indicar la prova invasiva independentment del resultat del cribratge, tal com indica la Instrucció 01/98 del SCS; per motius desconeguts, però, a excepció d'un cas (el cas 3, en què va ser una renúncia parental), la prova invasiva no es va arribar a fer.

Estudi dels diferents tipus d'anomalies cromosòmiques

Els diferents tipus d'anomalies cromosòmiques detectades, tant a nivell prenatal com postnatal, coincideixen amb els d'altres estudis, tot i haver-hi una variabilitat determinada bàsicament per la població d'estudi que, a la vegada, depèn sovint de la política sanitària del país (apartat 3.3, taula 4.52 i apartat 6.3, taules 4.106, 4.107 i 4.108). Es mantenen, però, les següents constants en tots els estudis, inclòs aquest:

- Un predomini de les anomalies numèriques i, dins d'aquest grup, les aneuploïdies autosòmiques són majoritàries en la patologia prenatal i les aneuploïdies gonosòmiques ho són en la patologia postnatal.
- Les anomalies estructurals són el segon grup més nombrós, i són les anomalies en equilibri majoritàries en la patologia postnatal i en semblant proporció amb les desequilibrades en la patologia prenatal.
- Les anomalies en mosaic són minoritàries i els mosaics gonosòmics són les formes més freqüents.

a) Anomalies numèriques

Les tres indicacions més importants en la detecció dels 114 casos d'aneuploïdies autosòmiques prenatals més freqüents (T21+T18+T13) van ser: en primer lloc, el grup An eco+Marc eco (44%); en segon lloc, el Crib2T+ (25,4%), i en tercer lloc, l'EMA (12,3%) (apartat 3.4, taula 4.59). En tot l'estudi hi ha un predomini recurrent del Crib2T envers el Crib1T, fet que s'explica per la vigència del cribratge del 2T en la major part del període segons la Instrucció 01/98 del SCS.

Del total dels 78 casos de T21 prenatals recollits, 15 (19%) van ser detectats per An eco i 13 (17%) per Marc eco, la qual cosa valida el pes específic creixent dels marcadors ecogràfics en el diagnòstic d'aquesta síndrome (apartat 3.4, taula 4.59).

La indicació de Fen sug es mostra com la indicació principal de les anomalies postnatales, i té especial rellevància en la detecció de les síndromes de Down i de Klinefelter, perquè els fenotips corresponents són coneguts i ben caracteritzats (apartat 3.4, taula 4.60).

b) Anomalies estructurals

En aquest estudi les anomalies estructurals més freqüents són les translocacions recíproques en primer lloc, i les robertsonianes en segon lloc (apartat 3.5, taula 4.61), tal com indica la literatura (Jacobs *et al.*, 1992, Gersen *et al.*, 2005).

b1) Translocacions recíproques

Es desconeix l'herència de 22 dels 28 casos de translocacions en equilibri (79% dels casos), i la gran majoria són casos postnatales, perquè no estava registrada en les fonts consultades. En canvi, es coneix l'herència dels 8 casos de translocacions en desequilibri. Aquest fet indica que les translocacions en equilibri s'estudien sovint per un problema mèdic puntual, com una subfertilitat, un fetus afecte d'anomalia o uns antecedents familiars quan una parella vol procrear, però que no sempre es té massa en compte el registre de l'herència de cara a un seguiment clínic o consell genètic familiar (apartat 3.5.1, taules 4.62 i 4.63).

Dels casos de translocacions equilibrades, és interessant destacar el següent (apartat 3.5.1, taula 4.62):

- Només un cas prenatal heretat va arribar a néixer amb anomalia congènita (cas 46,XX,t(6;19)(p21.3;q13.3)pat), i va ser un omfalocele que no es va relacionar amb la translocació i es va resoldre quirúrgicament.
- Un altre cas prenatal heretat va presentar un RCIU com a única troballa ecogràfica (cas 46,XX,t(2;6)(q12;q13)pat), i el resultat al naixement va ser normal.
- De l'únic cas que es té constància de ser *de novo* (cas 46,XY,t(3;20)(q23;p11.2)dn) es va fer per antecedents familiars de retard mental i malformació. Es va fer una ILE

atenent al risc d'anomalies congènites del 6,1% informat per Warburton (1991) en cas de translocacions recíproques *de novo*. L'AP va informar d'una duplicació ureteral dreta amb absència d'altres malformacions externes.

La resta de casos no van presentar troballes congènites ni ecogràfiques, la qual cosa confirma que la majoria d'anomalies estructurals aparentment equilibrades no estan associades a alteracions fenotípiques, i es poden anar transmetent de generació en generació sense ser detectades; en tot cas, l'única repercussió clínica pot ser una subfertilitat per la producció meiòtica de gàmetes desequilibrats (A Soler Casas, comunicació personal, 16 de juny del 2006). Per tant, és sovint per aquest motiu que són detectades.

Dels casos de translocacions desequilibrades, és interessant destacar el següent (apartat 3.5.1, taula 4.63):

- Els casos prenatals *de novo* 45,XX,der(16)t(16;22)(p13.3;q11.2),-22dn i 45,XX,-15,der(18)t(15;18)(q11.1;p11.1)dn van ser els únics casos amb troballes ecogràfiques o d'AP nul·les o mínimes; només en el segon cas es va detectar una TN augm en l'ecografia obstètrica, motiu pel qual es va fer una amniocentesi. Aquests casos mostren la poca traducció ecogràfica i anatomopatològica que poden tenir algunes vegades els cariotips estructuralment desequilibrats d'autosomes i que, tot i això, comporten sempre un retard mental associat. El segon cas també valida la TN com a marcador ecogràfic amb un alt pes específic en la detecció de desequilibris autosòmics.
- La resta de casos prenatals i postnatals van presentar repercussió fenotípica a través de l'AP o de l'examen clínic respectivament, com és d'esperar.

b2) Inversions

De les 7 inversions detectades, 6 són pericèntriques i només una és paracèntrica (apartat 3.5.3, taula 4.65).

Els perills de ser portador d'una inversió en el **diagnòstic prenatal** són els següents (Gardner *et al.*, 2004):

- Un heterozigot fenotípicament normal d'una inversió pericèntrica pot generar gàmetes recombinants amb delecions o duplicacions que condueixin a fetus desequilibrats (amb monosomia parcial d'un braç cromosòmic i trisomia parcial de l'altre braç cromosòmic), però viables. Com més petit és el fragment invertit, la repercussió fenotípica és major, perquè els fragments de cromosoma no invertits són majors i originen desequilibris també majors. En canvi, un heterozigot fenotípicament normal d'una inversió paracèntrica pot generar dos gàmetes recombinants, un d'ells acèntric i l'altre dicèntric, ambdós inviàbles; aquest tipus d'inversions, doncs, solen donar avortaments precoços i de repetició.
- Igualment que en qualsevol reorganització aparentment equilibrada *de novo*, la inversió pot comportar també patologia per disrupció gènica si algun dels punts de trencament es dona enmig d'un gen, per fenòmens epigenètics o per efectes posicionals. La disrupció gènica pot comportar microdelecions o microduplicacions d'ADN no visibles per microscopia òptica, però que actualment es poden ja detectar per tècniques de citogenètica molecular; o bé pot afectar la traducció completa del gen. Els fenòmens epigenètics no afectarien l'ADN, però sí la seva expressió. I l'efecte posicional del gen es refereix al fet que, davant d'una reorganització, un gen es pot

veure malmès per la modificació del seu entorn i no transcriure's adequadament. Aquests fenòmens serien la causa d'ILE de la inversió paracèntrica en LA amb fórmula 46,XX,inv(4)(p12p16)dn. Com que el punt de tall 4p16 inclou la regió de microdeleció de la síndrome de Wolff, el temor d'un fenotip sindròmic va fer optar la parella per no continuar l'embaràs.

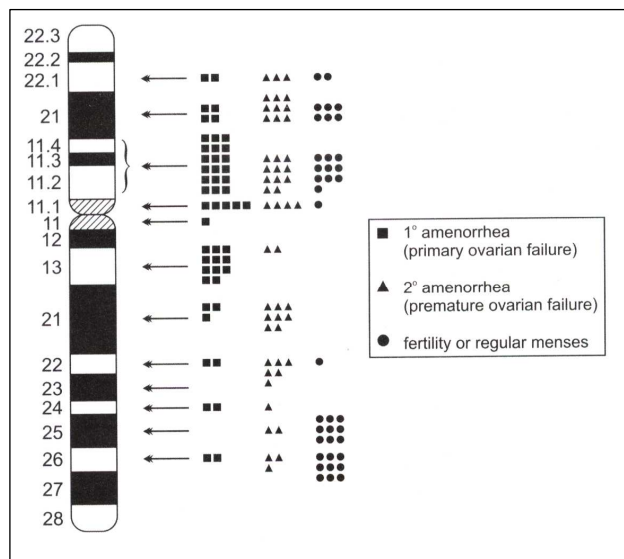
En **diagnòstic postnatal** la bibliografia consultada indica que les inversions autosòmiques en heterozigots fenotípicament normals no solen donar subfertilitat de forma freqüent. S'han descrit, però, casos d'heterozigots mascles amb afectació de l'espermatogènesi (Gardner *et al.*, 2004, pàg. 149), en què es podria incloure el cas del pacient 46,XY,inv(1)(p13q11) amb esterilitat. Segons la literatura i per motius desconeguts, com en el cas d'altres anomalies estructurals autosòmiques equilibrades, les inversions semblen comprometre la fertilitat d'alguns homes, però no la de les dones portadores. Chandley *et al.* (1981) van suggerir que l'esterilitat en heterozigots de translocacions autosòmiques s'expressa només en homes portadors perquè la meiosi masculina seria més sensible a les anomalies cromosòmiques estructurals que la de la dona. Aquest fet es podria traslladar també als portadors d'inversions. El fet, però, que bastants portadors de la inversió s'han detectat en amniocentesis indica que aquesta anomalia no va invariablement associada a la infertilitat (Meschede *et al.*, 1994).

Pel que fa a l'altre cas de la pacient 46,XX,inv(12)(p11.1q13.3) amb infertilitat, l'associació és més difícil de fer pel fet de ser una dona. Dels pocs casos d'inversions pericèntriques familiars del cromosoma 12 publicats, alguns informen que la inversió no repercuteix en la fertilitat ni en el fenotip dels heterozigots, ni tampoc en la descendència d'aquests (Voiculescu *et al.*, 1986, Uehara *et al.*, 1994); tot i això, s'ha localitzat un sol estudi en tres famílies portadores de la inversió que reporta un percentatge d'avortaments espontanis alt del 33% (Haagerup *et al.*, 1992).

b3) Delecions

En els 6 casos de delecions detectades hi ha una repercussió clínica en grau divers fruit del desequilibri de la dosi gènica del cariotip. Com és d'esperar, la repercussió és gran en delecions autosòmiques i afecta sovint la viabilitat de l'individu; i, en canvi, en l'única deleció gonosòmica (46,X,del(X)(q22)) postnatal presenta un fenotip físic i intel·lectual normal, però en canvi el desenvolupament sexual i la fertilitat es veuen greument compromesos. Les delecions del braç llarg generalment comporten fallida ovàrica si afecten la regió crítica Xq13-q26. Les delecions proximals a partir de Xq15 solen ser més severes i resulten en amenorrea primària. En canvi, com més distals són les delecions la menarquia és present però acaba en fallida ovàrica prematura (Layman, 2003) (apartat 3.5.4, taula 4.66).

Figura 5.1: Cromosoma X i bandes de deleció que comporten diferents riscos en la menarquia i en la fertilitat (Simpson *et al.*, 1999).



No s'ha aprofundit en les dues aparents delecions davant del dubte de si eren fruit d'una herència desequilibrada d'una translocació recíproca d'algun dels progenitors o bé d'una veritable deleció, pel fet de no tenir-les ben caracteritzades citogenèticament: 46,XX,?del(21)(q?21) en LA i 46,XY,?del(18)(18q?22.1) en SP.

c) Anomalies en mosaic

En aquest estudi s'han recollit 19 mosaics, dels quals 9 casos són prenatals i 10 són postnatales (apartat 3.6, taules 4.70 i 4.74):

- Els 9 casos prenatals van ser detectats tots en LA i van representar el 0,07% dels diagnòstics citogenètics en aquest tipus de mostra. Peakman *et al.* (1979) mostren uns percentatges superiors d'aquest indicador (3%) perquè tenen en compte els pseudomosaics, que no s'han valorat en aquest estudi. Bui *et al.*, alhora, presenten en un estudi col·laboratiu europeu una freqüència del 0,10%. Hsu *et al.*, però, mostren en un recull d'estudis del 1996 un percentatge mitjà del 0,3%. El valor inferior de 0,07% d'aquest treball es pot deure a la no detecció de formes en mosaic de baixa freqüència, o bé a la falla en la recollida de mosaics d'altres centres que no van acabar en ILE a causa de la nul·la o baixa repercussió fenotípica d'algunes de les seves formes i que, per tant, no van ser detectats a través del registre d'ILE de l'Hospital Dr. Josep Trueta.
- Els mosaics de fetus femella són majoritaris tant en casos prenatals com en postnatales. I tots els casos de mosaics autosòmics (n=2) i amb cromosoma marcador (n=5) van ser detectats en fetus femella. Una de les explicacions podria ser la major supervivència dels fetus femella postulada per alguns autors (Christensen *et al.*, 2001).
- Els mosaics prenatals i postnatales registrats són diversos i la interpretació s'ha fet cas a cas en el capítol de RESULTATS (apartat 3.6 i apartat 6.3.4). La valoració del conjunt de tots ells indica que el diagnòstic prenatal o postnatal d'un mosaic té la problemàtica de no poder-lo sovint correlacionar amb el grau de severitat del fenotip. La incertesa en la repercussió clínica de cada cas és única i depèn probablement de factors diferents com el tipus de cromosoma implicat en la línia cel·lular anòmala i el

grau i el tipus de distribució d'aquesta línia en els diferents teixits, que no és possible de quantificar tècnicament.

El diagnòstic d'un mosaic prenatal comporta un cert risc de fer errors de diagnòstic per dues causes en concret:

- Per la capacitat que ha de tenir el laboratori a nivell tècnic de distingir en mostres de LA entre un mosaic verdader i un fals mosaic generat *in vitro*.
- Pel risc d'informar en mostres de VC d'una línia cel·lular anòmala derivada de teixit placentari que no afecti el fetus i estigui confinada a placenta. Aquest cas no afecta aquest estudi perquè no es va registrar cap mosaic detectat en VC.

Per això diverses societats científiques nacionals i internacionals editen guies consensuades per a l'estudi citogenètic davant la sospita de falsos mosaics o mosaics confinats a teixits extraembrionaris (Hsu *et al.*, 1999, Asociación Española de Genética Humana, 2008, Association for Clinical Cytogenetics, 2009, Grupo Catalán de Citogenética, versió 1.3). En tot cas, en els mosaics prenats l'anàlisi biomètrica i estructural de l'ecografia fetal és sempre una bona ajuda en la decisió de continuar o no la gestació. Tot i així, malformacions petites o que encara no s'hagin originat en el moment de l'exploració, o un futur retard mental, no es poden descartar amb una ecografia obstètrica aparentment normal (Moreno *et al.*, 2004, Soler *et al.*, 2006, Firth *et al.*, 2008). Per tant, el seguiment clínic dels mosaics prenats d'aquest treball és variable i respon aparentment sovint a la por o bé a la decisió parental d'afrontar la incertesa del fenotip resultant.

4. ANÀLISI ECOGRÀFICA DE LES ANEUPLOÏDIES PRENATALS I GRAU DE CORRELACIÓ ENTRE LES DADES ECOGRÀFIQUES I ANATOMOPATOLÒGIQUES EN LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES PRENATALS

En l'avaluació de les troballes ecogràfiques i el grau de correlació entre l'informe ecogràfic i l'anatomopatològic cal tenir en compte els següents aspectes que poden haver limitat o donat cert grau de variabilitat a l'anàlisi:

- L'estudi s'ha fet de forma retrospectiva a partir d'informes ecogràfics i anatomopatològics assistencials que no partien d'unes directrius d'estudi planificades en un context d'investigació prospectiva. Per tant, no sempre totes les troballes s'han anat a buscar o a informar, depenent del tipus d'anàlisi, del moment temporal i de la variabilitat interpersonal.
- Els exàmens ecogràfics es van fer en hospitals primaris, secundaris i en centres d'atenció primària; per tant, es va comptar amb una diversitat de formació i d'entrenament del personal ecografista, motiu pel qual la variabilitat dels resultats és alta.
- Al llarg dels 10-11 anys que comprèn l'estudi, l'ecografia prenatal ha anat evolucionant tècnicament atenent a la resolució dels aparells d'ecografia, de manera que la sensibilitat de la tècnica ha anat en augment de forma progressiva.

Anàlisi ecogràfica de les aneuploidies autosòmiques prenatales

La valoració quantitativa de les dades ecogràfiques està limitada pel nombre total de mostres valorades, que són 110: la T21 és la patologia més nombrosa (n=75), i la T18 (n=26) i la T13 (n=9), les menys nombroses. En 13 casos no es van detectar troballes ecogràfiques. Per tant, cal tenir en compte que es tracta d'una sèrie amb un nombre de casos reduït, i que per tant cal considerar el valor relatiu dels percentatges per a cada tipus de síndrome.

Anomalies i marcadors ecogràfics aïllats o múltiples

Dels 97 casos de trisomies amb troballes ecogràfiques, 33 (34%) presentaven anomalies i/o marcadors ecogràfics aïllats i 64 (66%) presentaven anomalies i/o marcadors ecogràfics múltiples (apartat 4.1.1, taula 4.76). La major detecció de troballes ecogràfiques múltiples vs. troballes ecogràfiques aïllades en aquesta sèrie és característica de les cromosomopaties; així, l'estudi de Nicolaidis *et al.* (1992b) en 2.086 fetus malformats i/o amb RCIU indica que les cromosomopaties van ser majoritàries en fetus polimalformats.

El fet que els tres tipus de troballes ecogràfiques aïllades més freqüents incloguin dos tipus de marcadors com la TN augm i el plec nucal engruixit, que sovint han estat considerats com a variants de la normalitat o, almenys, no han estat inclosos dins la categoria d'anomalies ecogràfiques, mostra la rellevància creixent dels marcadors ecogràfics en el diagnòstic de les cromosomopaties.

En la nostra sèrie de 33 casos de T21 i T18 amb troballa ecogràfica aïllada, hi ha 17 casos en què la troballa és un marcador; d'aquests casos, en 2 dels 8 casos amb TN augm, en 1 dels 4 casos amb plec nucal engruixit i en l'únic cas amb QPC, es va fer prova invasiva només per raó ecogràfica, perquè tenien el CribBQ-. Per tant, els marcadors ecogràfics aïllats van ser diagnòstics en aquest estudi en 4 dels 17 casos totals, que representa el 12% de casos de T21+T18 amb troballes ecogràfiques. Per a la resta de casos de marcadors aïllats es va fer la prova invasiva per indicació primera de CribBQ+. Caldria valorar, però, el cost i l'efectivitat d'aquesta pràctica a la nostra àrea en relació amb el cost econòmic per l'elevat nombre de casos falsos positius que suposa i pel cost de les pèrdues fetals posteriors a l'extracció de la mostra (apartat 4.1.1, figura 4.28).

El 25% de casos (16/63) de T21 amb troballes ecogràfiques van presentar un marcador aïllat (apartat 4.1.1). Aquest percentatge concorda amb l'estudi de Nyberg *et al.* el 2001, que detecten un marcador aïllat en el 22,6% (42/186) de casos amb T21, en comparació amb l'11,3% (987/8728) de casos control, però consideren la diferència poc significativa estadísticament.

En general, els estudis i societats científiques són encara bastant reticents a la valoració dels marcadors ecogràfics com a criteri únic per fer una prova invasiva:

- El 1997 Whittle MJ va posar en dubte el valor dels marcadors ecogràfics aïllats, sobretot quan la gestant té un CribBQ i una TN normals.

- El 1998 Boyd *et al.* van indicar que la valoració dels marcadors ecogràfics incrementava la capacitat de detecció de les cromosomopaties del 51% al 55%, però augmentava també el nombre de falsos positius de forma significativa.
- Des del 2002, el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) d'Anglaterra no és propici a fer ecografies específiques per a la detecció de marcadors, però sí els dóna especial rellevància quan en una ecografia obstètrica de rutina se'n troben dos o més.
- Els estudis de Nyberg *et al.* el 2001 i de Bromley *et al.* el 2002 proposen recalculer el risc bioquímic prenatal *a priori* de la gestant basant-se en la presència o no de marcadors ecogràfics del 2n trimestre de gestació que determinarien una raó de probabilitat marcador-depenent positiva o negativa segons l'absència o presència respectiva de cada marcador. El grup de Nicolaides *et al.* acorda el mateix en una revisió de marcadors ecogràfics d'aneuploïdies del 2003 i, per tant, a Anglaterra la Fetal Medicine Foundation (FMF) també té aquest protocol implementat. Actualment a Catalunya així ho ha establert també el "Protocol de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites fetals" del 2008 (Departament de Salut) i, a un nivell més proper, l'Hospital Clínic de Barcelona segueix el mateix criteri segons indica en el propi protocol de cribratge ecogràfic (Puerto, 2008).

Percentatge de les troballes ecogràfiques

Pel que fa a la valoració quantitativa de les anomalies ecogràfiques, dóna lloc a discussió el següent (apartat 4.1.2, taula 4.77):

- En aquesta sèrie el percentatge de l'higroma quístic detectat en les trisomies autosòmiques és molt major a la informada per la bibliografia (apartat 6.4.1, taula 4.115) i, en canvi, el percentatge del plec nucal engruixit és molt menor (apartat 6.4.1, taula 4.123). El raonament podria ser el mateix de Nicolaides *et al.*, que indiquen ja el 1992 que el terme higroma quístic és usat erròniament en alguns estudis que diferencien entre higroma quístic septat i no septat, i aquest últim podria incloure de vegades casos de plec nucal engruixit. El cas és que la primera època que es va començar a valorar ecogràficament l'agrupació d'edema nucal, higroma quístic i hidropesia fetal hi havia força incertesa en la terminologia emprada, que a poc a poc s'ha anat definint i actualment són ja entitats ben diferenciades. Per altra banda, el plec nucal es mesura sovint a partir de les 18 sg, i en aquesta edat gestacional és probable que molts casos s'hagin ja interromput.
- El percentatge detectat d'anomalies cardíques és inferior al de la bibliografia, si bé la raó pot ser que només els darrers anys s'ha incorporat a l'anàlisi ecogràfica cardíaca el tracte de sortida d'artèria aorta i pulmonar a més de l'observació de les quatre càmeres cardíques i, per tant, al llarg dels 10 anys aproximats de la nostra sèrie probablement força anomalies dels primers anys no van ser detectades perquè els aparells ecògrafs no ho permetien encara (apartat 6.4.1, taula 4.116).
- Els tipus d'anomalies ecogràfiques més freqüents per a la T21 i per a la T18 descrites en la nostra sèrie coincideixen amb les descrites en la sèrie de De Vigan *et al.* (2001), tot i que els percentatges entre ambdós estudis presenten variabilitat probablement a causa de la diferència de la mida de la mostra, menor en aquest treball.

Respecte del percentatge dels marcadors ecogràfics, cal destacar el següent (apartat 4.1.2, taula 4.79):

- El percentatge de la majoria de marcadors ecogràfics com les alteracions en l'ona del flux del conducte venós, l'absència o hipoplàsia de l'os nasal, l'AUU, el focus hiperecogènic cardíac, la hiperrefringència del budell i el fèmur curt és baixa en comparació amb la literatura. L'explicació pot ser que els marcadors ecogràfics han estat sovint considerats polimorfismes (apartat 6.4.1, taules 4.124, 4.125, 4.126, 4.127, 4.128 i 4.130) i, per tant, una majoria de marcadors no haurien estat valorats de forma rutinària o bé no haurien estat anotats en l'informe ecogràfic sistemàticament; només els darrers set anys aproximadament han estat ben establerts i, per tant, la valoració fins aleshores va ser circumstancial i no protocol·litzada.
- Les dades quantitatives per a la TN augm de la sèrie estudiada coincideixen amb les descrites per la bibliografia per a la T21 i la T18, però el percentatge és menor per als casos de T13 (taula 4.122); la raó podria ser que la T13 és una síndrome polimalformativa que es diagnostica correntment i en primer lloc per altres malformacions aberrants, i la TN augm no pren llavors la rellevància que pot tenir en el diagnòstic de la T21.

En la interpretació del percentatge del 16% (12/75) de T21 sense troballes ecogràfiques (apartat 4.1.2, taula 4.77) cal tenir en compte que en el període del 1999 al 2009 que comprèn l'estudi, la resolució dels ecògrafs ha millorat considerablement, s'han anat introduint nous marcadors en l'assistència clínica i el personal ecografista ha assolit un alt grau d'especialització. També, el nombre d'ecografies per gestació segons les polítiques sanitàries locals determinaria la capacitat de detecció de l'ecografia obstètrica, així com l'edat gestacional en el moment de l'exploració i el tipus de troballa ecogràfica. Per tant, potser alguns casos de la primera part del període s'haguessin pogut detectar els darrers anys. Tot i això, Nyberg *et al.* (2001) i Bromley *et al.* (2002b) indiquen a partir d'una valoració conjunta de dades respectives recollides per Nicolaidis el 2003 que no van detectar anomalies ni marcadors ecogràfics en el 25,7% de 350 fetus amb T21 i en el 86,5% de 9.384 fetus cromosòmicament normals. El percentatge del 16% del nostre estudi és, doncs, bastant inferior al referit per aquests autors.

Pel que fa als casos concrets de T21 sense troballes ecogràfiques (apartat 4.1.2, taula 4.80), cal destacar el següent:

- En 10 dels 12 casos la indicació per a la prova invasiva va ser un CribBQ+, tot i una ecografia obstètrica aparentment normal. Aquest fet valida el CribBQ com una eina eficaç en el diagnòstic de la T21 i la T18.
- El total dels 12 casos es correspon amb anys de diagnòstic i procedències diversos, la qual cosa descarta qualsevol tendència a la qual es pugui atribuir l'absència de troballes ecogràfiques.

En definitiva, el percentatge de les troballes ecogràfiques en estudis retrospectius com aquest està subjecte a la limitació de quan i quines anomalies i marcadors s'han valorat segons el moment de l'exploració i els protocols clínics de cada centre.

Grau de correlació entre les dades ecogràfiques i anatomopatològiques en les anomalies cromosòmiques prenatales i taxa de detecció de l'ecografia obstètrica

La discussió es fa amb referència a l'anàlisi de la correlació i amb els falsos positius i falsos negatius i la sensibilitat de l'ecografia obstètrica.

Anàlisi de la correlació

La correlació de les anomalies ecogràfiques amb l'AP va ser molt major a la dels marcadors ecogràfics. El raonament és el mateix que per a l'apartat anterior en relació amb el fet que els marcadors ecogràfics sovint són considerats polimorfismes i, per tant, no sempre són analitzats o informats per ambdues especialitats. Amb referència amb les anomalies ecogràfiques, la correlació major va ser per a l'higroma quístic (80,6%) i per a les anomalies cardíques (75%); la causa pot ser que l'higroma quístic és de fàcil visualització i identificació tant per l'ecografia com per l'AP, i que les anomalies cardíques són molt freqüents en les cromosomopaties i, per tant, es valoren de forma sistemàtica en l'anàlisi anatomopatològica (apartat 4.2.1, taula 4.81).

Sensibilitat de l'ecografia obstètrica en la detecció de les anomalies ecogràfiques

La taxa de detecció ecogràfica depèn de diversos factors inherents a la gestació i a la pacient, i són els següents:

- L'època de gestació i el nombre d'ecografies per gestació, perquè la fiabilitat de l'ecografia és major al voltant de les 20 sg. En aquesta sèrie, les troballes ecogràfiques s'han detectat en les exploracions rutinàries de les sg 12, 20 i 32, tal com indica la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) el 2010; no es pot descartar, però, que algunes troballes no s'hagin detectat a causa d'una ILE anterior a les 20 sg a causa d'una detecció de la cromosomopatia per determinació del cariotip.
- Les condicions de la gestant que puguin dificultar l'exploració, com l'obesitat o el volum baix de líquid amniòtic, i la posició o els moviments del fetus.

Depèn també de diferències metodològiques com les següents:

- El tipus de disseny de l'estudi, en el sentit que un estudi prospectiu serà sempre més exacte en la recollida de dades per la fidelitat a un protocol predefinit i, per tant, serà més rigorós que no pas un recull de dades retrospectiu.
- El tipus de població seleccionada, segons si és de baix risc o d'alt risc, definida per la prevalença de les anomalies congènites. En aquesta sèrie no s'ha fet el càlcul de la prevalença en la població d'estudi, que suposava recollir, a més dels resultats anatomopatològics de les pèrdues fetals espontànies o per ILE, els resultats d'informes pediàtrics de tots els naixements amb o sense cromosomopatia; i aquest aspecte sortia ja de l'abast del treball.
- La definició d'anomalia major i menor ecogràfica, que s'ha evidenciat molt diversa entre els estudis de comparació, i el tipus de classificació de les anomalies en diferents grups. En aquest treball s'ha diferenciat entre anomalia i marcador ecogràfic, i s'han recollit totes les anomalies informades en les ecografies associades als casos de cromosomopaties.
- El grau d'expressivitat del tipus d'anomalia cromosòmica segons l'edat gestacional de l'exploració ecogràfica. Així, els defectes del tub neural, l'omfalocèle i la gastròsquisi es visualitzen de forma primerenca en l'ecografia de les 12 sg, i en canvi l'agenèsia de cos callós i la ventriculomegàlia no es detecten fins l'ecografia de les 20 sg (Firth *et al.*, 2008).

- La verificació postnatal de les anomalies, que s'ha fet per l'anatomia patològica o l'informe pediàtric per als casos valorats per al càlcul de la sensibilitat ecogràfica.

I finalment, depèn també d'aspectes tècnics, que són els que donen les diferències reals entre els diferents estudis (Salvador *et al.*, 2005): el grau d'especialització de l'ecografista, els recursos tècnics per a l'exploració i la política sanitària aplicada.

La sensibilitat de l'ecografia obstètrica a la nostra àrea i pel període estudiat va ser del 60,8% per al conjunt d'anomalies ecogràfiques, i va ser diversa atenent al tipus d'anomalia. El RCOG indica que aproximadament la meitat d'anomalies ecogràfiques majors que causen serioses repercussions en la viabilitat fetal poden ser detectades per ecografia, però l'altra meitat no ho seran (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2000) (apartat 6.4.2, taula 4.133).

La sensibilitat segons el tipus d'anomalies és molt variable entre estudis, perquè depèn de molts factors ja comentats, i no s'ha intentat discutir els resultats obtinguts respecte d'altres treballs; per tant, només es fan uns comentaris generals d'aspectes concrets, donada l'escassa casuística de la nostra sèrie (apartat 4.2.1, taula 4.81 i apartat 6.4.2, taula 4.133):

- La detecció major en la nostra sèrie és per a la hidropesia fetal (92,9%), per a l'higroma quístic (92,6%) i per a les anomalies cardíques (90%). I destaca l'alt grau de detecció de les anomalies cardíques respecte d'allò descrit a la bibliografia (apartat 6.4.1, taula 4.116). La detecció de les anomalies cardíques va augmentar des d'un 48% a un 78% amb l'addició dels tractes de sortida a l'exploració de les quatre càmeres (Moore *et al.*, 2009).
- La majoria d'estudis presenten una sensibilitat superior al 90% per a les anomalies del SNC, i en la sèrie estudiada és del 69,2%. La causa és que en la nostra sèrie s'ha fet l'estudi només en casos de cromosomopatia i, en canvi, els estudis consultats estan basats en casos d'anomalies estructurals congènites. Per tant, tot el volum important de defectes del tub neural, que són ecogràficament molt evidents (com l'espina bífida i l'anencefàlia com a anomalies més freqüents i per a les quals la taxa de detecció és pràcticament del 100%), no és present en la sèrie estudiada, i aquest fet suposa una disminució de la sensibilitat respecte de la informada per la majoria d'estudis.
- La taxa de detecció va ser mitjana-baixa per a les anomalies facials (36,1%) i les de les extremitats i l'esquelet (57,1%), i concorda amb l'estudi de Munim *et al.* el 2006 en el qual, per contra, detecten una taxa alta per a les anomalies renals i del SNC. Respecte de les anomalies facials (FN=60,5%), la majoria es tracta de casos d'orelles d'implantació baixa que són de difícil valoració ecogràfica fins i tot a les 20 sg. Respecte de les anomalies de les extremitats i l'esquelet (FN=42,9%), la majoria eren casos de clinodactília, sindactília, polidactília o malposició d'extremitats, malformacions que es visualitzen bé per ecografia a partir de les 20 sg, per la qual cosa si la pèrdua fetal o la ILE es va fer abans probablement no es van poder valorar per ecografia. La malposició d'extremitats va poder estar compromesa també per canvis prenatals de volum de líquid amniòtic.
- Les anomalies de l'aparell genitourinari es van detectar només en un 17,6% dels casos (FN= 82,4%). La majoria eren o bé anomalies genitals diverses que no es van detectar o bé casos de ronyons en ferradura, i aquests darrers són de difícil valoració ecogràfica.

En definitiva, la correlació i la sensibilitat de les troballes ecogràfiques en estudis retrospectius com aquest estan subjectes, com en l'anàlisi de la freqüència de les troballes ecogràfiques, a la limitació de quan i quines anomalies i marcadors s'han valorat segons els protocols clínics de cada centre. A més, tal com indiquen Martínez-Zamora *et al.* el 2007, "el paper de l'anatomia patològica com a mètode de referència del diagnòstic prenatal en fetus no viables s'ha de replantejar a causa del gran avenç de l'ecografia obstètrica en els darrers anys, que no ha anat paral·lel a l'evolució de la necròpsia fetal en relació amb l'exploració dels petits òrgans, com per exemple en les anomalies cardíques del primer trimestre de gestació".

5. ANÀLISI DEL CRIBRATGE PRENATAL D'ANEUPLOÏDIES

A continuació es discuteixen l'evolució de la demanda i la detecció d'aneuploïdies a nivell provincial, i l'estimació de l'efectivitat del cribratge al PASSIR Gironès-Pla de l'Estany.

Evolució de la demanda a la província i detecció de les aneuploïdies

L'**evolució** de la demanda del cribratge de procedència pública en el període 1999-2009 va mostrar el següent (taula 4.86 i figura 4.30):

- Una tendència anual creixent fins a l'any 2005, a partir del qual va oscil·lar de forma decreixent fins al 2008, i el 2009 va tornar a augmentar lleugerament. La causa de la disminució a partir de l'any 2007 va ser que l'Hospital de Palamós va implantar la metodologia en el propi centre, i per això el nombre de determinacions a l'Hospital Dr. Josep Trueta va disminuir.
- Una tendència anual creixent que es correspondria de forma paral·lela amb la del nombre de parts a la província fins l'any 2005 (segons dades de l'IDESCAT), tot i que el nombre de parts és sempre molt major al nombre de cribratges fets. Aquest fet s'explica perquè les determinacions dels cribratges de la sanitat privada s'escapen d'aquesta valoració.

Aquest treball no disposa de tots els resultats perinatals i dels cariotips de les pèrdues gestacionals postdeterminació del cribratge del període 1999-2009. Per aquest motiu, doncs, amb la intenció de presentar uns resultats fidels a la realitat, es parla de la detecció d'aneuploïdies i no de la taxa de detecció, i de la taxa de cribratges positius (TCP) i de casos no detectats, i no de les taxes de falsos positius i de casos falsos negatius, respectivament. Tanmateix, a partir del 2005 el propi laboratori clínic va establir, a petició del CatSalut i amb la intenció de disposar d'una base de dades comuna de la xarxa pública catalana, un sistema de seguiment i tancament dels casos en forma de treball en equip conjuntament amb els serveis de ginecologia i obstetrícia dels centres en els quals es fan les determinacions. Aquest seguiment controla els casos FP i FN del cribratge a través de la informació dels cariotips dels casos amb cribratge positiu i dels resultats neonatals respectivament. A més, a partir del 2007 i a través d'una acció de millora conjunta amb el Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Dr. Josep Trueta, el laboratori clínic fa el cariotip fetal de forma sistemàtica a les pèrdues gestacionals, sempre que és possible: només en un període d'uns tres anys es van recollir 15

cromosomopaties de 22 mostres d'avortaments amb rendiment en el cultiu cel·lular. Per tant, el laboratori fa un seguiment dels casos des de fa ja uns quants anys.

A través d'una major **detecció** d'aneuploidies, es constata una major sensibilitat del Crib1T en comparació amb el Crib2T, d'acord amb el que diu la bibliografia (apartat 5.1.2, taula 4.87 i apartat 6.5, taula 4.134).

La detecció de la T13 pel Crib1T va ser del 0%, l'únic cas registrat tenia uns valors de risc d'1/347 per a la T21 i d'1/1.616 per a la T18; i el Crib2T va detectar només un dels 4 casos de T13. El cribratge bioquímic no es va mostrar eficient a la nostra àrea i en el període estudiat en la detecció d'aquesta síndrome, però en tot cas els 5 casos es van detectar per anomalies ecogràfiques majors, que hi són presents de forma habitual.

S'ha observat que alguns casos de monosomia X presentaven uns MoM de la f β -hCG augmentats que generaven resultats de risc bioquímic positiu per a T21 en el Crib2T (apartat 5.1.2, taula 4.88). Aquest fet ja ha estat presentat de forma esporàdica per alguns autors com Laundon *et al.* el 1996, que van presentar una sèrie de casos de monosomia X en forma completa i en mosaic, i amb o sense hidropesia, amb concentracions elevades de f β -hCG, si bé la majoria de casos presentaven hidropesia; per tant, van deduir que aquest augment no es deuria únicament a la hidropesia, sinó que seria causada també per un desequilibri gènic inherent en el fetus i en la placenta a causa de la pròpia fórmula cromosòmica. Prefumo *et al.*, també, van publicar el 2005 dos casos de T18 amb higroma quístic i amb risc bioquímic positiu per a T21 en el Crib2T a causa de concentracions elevades de f β -hCG, i els van relacionar amb el paral·lelisme fet també per Chih-Ping *et al.* el 2002.

El mateix augment dels MoM de la f β -hCG s'ha detectat per a alguns casos de monosomia X en el Crib1T, però com que en tots els casos la TN era també augmentada per la presència d'un higroma quístic, el pes específic d'un i altre marcador en el càlcul del risc és difícil de valorar.

Estimació de l'efectivitat del cribratge en les pacients del PASSIR Gironès-Pla de l'Estany

El Crib1T mostra doncs una detecció major (88,9%) en comparació amb el Crib2T (45%), i la detecció és sempre major per a la T21 (apartat 5.2.2, taules 4.90 i 4.94). La TCP per a la T21 va ser variable en el temps per a ambdós tipus de cribratge. Les causes d'aquesta variabilitat poden ser les següents:

- En els primers anys les ecografies van ser fetes per un nombre reduït d'ecografistes en comparació amb els darrers anys, i aquest fet deuria introduir un cert grau de variabilitat en les mesures biomètriques. En el nostre centre, per datar l'edat gestacional per fer el càlcul del risc del Crib1T, es va utilitzar la data de l'última regla corregida per ecografia (DUR ECO) en tot el període des del 1999 al juny del 2009.
- Durant aquest període es van utilitzar dues metodologies analítiques diferents amb el mateix programari de càlcul, i això va poder donar una diferència sistemàtica entre ambdós grups de resultats.

L'increment progressiu en les últimes dècades de gestants majors de 35 anys ha portat a un augment considerable de la sensibilitat dels programes de cribratge prenatal

d'aneuploidies, i per tant es considera raonable escollir un nivell de tall del risc que suposi menys del 5% de taxa de falsos positius (TFP) per a la T21 i menys de l'1% de TFP per a la T18 (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2005, Sabrià, 2010). Un valor augmentat de TCP respecte de l'aconsellat a partir de l'indicador de TFP suposa un cost econòmic més elevat en proves invasives, i un cost en possibles pèrdues fetals post-extracció de la mostra i en l'angoixa parental generada. Per tant, pel fet que la TCP i la TFP siguin força comparables, donada la baixa prevalença de les cromosomopaties, és bo revisar periòdicament el programa de cribratge, i alguns aspectes a considerar són els següents:

- L'augment del nivell de tall del risc d'1/270 a 1/250, que ja s'ha normativitzat en la Instrucció 07/2008 (Servei Català de la Salut, 2008) i que es va fer efectiu a partir del juliol del 2009 a nivell assistencial en el nostre hospital. Aquest augment suposa treballar a un nivell de tall de risc més exigent i que, per tant, genera menys cribratges positius, donant especificitat al programa de cribratge.
- Revisar l'exactitud i repetibilitat de la metodologia bioquímica de la determinació dels marcadors bioquímics, per intentar minimitzar al màxim els errors aleatoris i sistemàtics. Aquesta revisió inclou l'entrenament en la preparació de reactius i en el manteniment preventiu i correctiu de l'equipament instrumental, i el seguiment d'un programa rigorós de calibració analítica i d'avaluació de la qualitat. Ambdós mètodes analítics utilitzats al nostre laboratori van acomplir sempre els controls de qualitat interns (amb uns coeficients de variació màxims del 7%) i el programa d'avaluació externa de la qualitat internacional UK-NEQAS (United Kingdom External Quality Assurance).
- Revisar les medianes poblacionals de forma periòdica un parell de vegades l'any per a una casuística d'uns 1.500 cribratges l'any, tenint en compte que les medianes dels MoM dels marcadors tant bioquímics com ecogràfics han de ser properes a 1. En la sèrie estudiada, les medianes utilitzades han estat calculades sempre a partir de les pròpies dades poblacionals.
- Uniformitzar la formació i l'entrenament en la mesura de la LCC i de la TN segons el que indiquen les societats científiques. El pes específic de la TN és el major de tots els marcadors considerats en el càlcul del risc del Crib1T.

La taula 4.93 mostra que en 15 de 18 casos de T21 l'edat materna era inferior a 38 anys i la detecció es va fer per Crib1T; el mateix fet es va donar per a 6 de 10 casos de T18 i per a l'únic cas de T13. Per tant, el nombre majoritari de casos de T21 i T18 diagnosticats per cribratge bioquímic prenatal en gestants menors de 38 anys reforça l'eficàcia dels programes de cribratge.

VI. CONCLUSIONS

Dels resultats exposats i de la discussió feta en aquest treball es conclouen els següents punts:

1. Es constata un augment de l'ús del diagnòstic citogenètic prenatal i postnatal a la província de Girona en el període 1999-2009, com a resultat d'una tendència creixent en medicina preventiva en àrees assistencials com la salut reproductiva i el diagnòstic de defectes congènits; en l'àrea prenatal, han contribuït a l'augment de l'ús la generalització del cribratge prenatal d'aneuploïdies a totes les gestants seguint la Instrucció 01/98 del Servei Català de la Salut i l'augment de l'edat materna a partir del 38 anys.
2. S'ha evidenciat una davallada del nombre de proves invasives per a l'estudi citogenètic prenatal a partir del 2009 a causa de la supressió de l'edat materna avançada com a únic criteri per a prova invasiva (seguint la Instrucció 07/2008 del Servei Català de la Salut) i de la major sensibilitat del cribratge prenatal d'aneuploïdies del 1r trimestre respecte del 2n trimestre.
3. Les polítiques sanitàries de cada país determinen les poblacions d'estudi, i aquest fet ha suposat una variabilitat en:
 - Els percentatges de les indicacions citogenètiques prenatales i postnatales en poblacions no seleccionades i, en conseqüència, de la taxa de detecció dels cariotips anòmals.
 - La quantitat i tipus d'anomalies registrades entre la nostra sèrie i d'altres estudis.
4. Les gestacions amb un risc augmentat d'anomalia cromosòmica han estat controlades principalment per centres públics, i aquest fet es confirma pels percentatges dels tipus d'indicacions per a l'estudi citogenètic i per una major detecció de patologia prenatal de procedència pública respecte de la privada.
5. En el grup d'anomalies cromosòmiques numèriques prenatales, la monosomia X i les triploïdies són més prevalents en mares de menys de 35 anys, i les trisomies dels cromosomes 21, 18 i 13 són més prevalents en mares d'edat avançada, fet que coincideix amb la bibliografia consultada.
6. S'observa una tendència decreixent d'interrupció legal de l'embaràs de trisomies sexuals de forma paral·lela a la bibliografia a partir del 2004, i aquest fet s'atribueix al consell genètic donat a les parelles de forma conjunta per part d'obstetres i citogenetistes a partir del 2004, quan es va posar en marxa l'Àrea de Genètica al Laboratori Clínic ICS Girona.
7. S'ha constatat una rellevància creixent dels marcadors ecogràfics en el diagnòstic de les cromosomopaties pel fet que els tres tipus de troballes ecogràfiques aïllades més freqüents en les trisomies 21, 18 i 13 inclouen dos tipus de marcadors ecogràfics com la translucidesa nucal augmentada i el plec nucal, que sovint han estat considerats variants de la normalitat.

8. L'anatomia patològica té una bona capacitat d'anàlisi de les anomalies en comparació amb els marcadors ecogràfics, que sovint són més subtils i de difícil valoració per a aquesta disciplina. Per aquest motiu, el grau de correlació entre les troballes ecogràfiques i anatomopatològiques va ser molt major per a les anomalies que per als marcadors ecogràfics, i la major correlació la van presentar l'higroma quíctic i les anomalies cardíques.
9. La sensibilitat global de l'ecografia obstètrica va ser del 59,1%, i és un resultat concordant i en molts casos millor en comparació amb la literatura consultada.
10. En la nostra àrea geogràfica la substitució del cribratge del 2n trimestre pel cribratge del 1r trimestre ha suposat un increment important en la detecció d'aneuploïdies.
11. S'han detectat valors augmentats de β -hCG en casos de monosomia X tant en el cribratge del 1r com del 2n trimestre de gestació, fet ja descrit esporàdicament a la literatura.
12. El diagnòstic citogenètic prenatal es mostra com a una àrea interdisciplinària en què el grau de contribució de les proves de cribratge prenatal com l'ecografia obstètrica i el cribratge prenatal d'aneuploïdies són importants. En la nostra sèrie la majoria de casos de trisomia 21 amb resultat fals negatiu en el cribratge prenatal d'aneuploïdies van presentar troballes ecogràfiques, i la majoria de casos de trisomia 21 sense troballes ecogràfiques van presentar un risc positiu en el cribratge prenatal d'aneuploïdies.
13. Per poder avaluar de forma completa l'efectivitat del programa de cribratge prenatal d'aneuploïdies és important establir un sistema de tancament dels casos a través del registre dels cariotips fets a partir dels cribratges positius i dels avortaments i interrupcions legals de l'embaràs, del registre dels informes perinatals i de la comptabilització de les pèrdues gestacionals.

VII. BIBLIOGRAFIA

A

- Abramsky L**, Hall S, Levitan J, Marteau TM. What parents are told after prenatal diagnosis of a sex chromosome abnormality: interview and questionnaire study. *BMJ Publishing Group LTD* **2001**; Vol 322. 463.
- Akbas E**, Mutluhan H, Savasoglu K, Soylemez F, Oztuk I, Yazici G. Turner syndrome and 45,X/47,XXX mosaicism. *Genetic Counseling* **2009**; April 1.
- Al-Arrayed SS**. Chromosomal abnormality in Bahrain (6 year study). *The American Journal of Human Genetics* **1991**; 49: 255.
- Al-Husain M**, Zaki OK. A survey of 1000 cases referred for cytogenetic study to King Khalid University Hospital, Saudi Arabia. *Human Heredity* **1999**; 49: 208-214.
- Al-Awadi SA**, Al-Othman SA, Marafie MJ, et al. Reestablishment of genetic services in Kuwait. *The American Journal of Human Genetics* **1992**; 51: A416.
- Allanson JE**, McGillivray BC, Hall JG, Shaw D, Kalousek DK. Cytogenetic findings in over 2000 amniocenteses. *Canadian Medical Association Journal* **1983**; 129: 846-849.
- Antolin E**, Comas C, Torrents M, Muñoz A, Figueras F, Echevarria M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2001**; 17: 295-300.
- Asociación Española de Genética Humana (AEGH)**. Protocolo de estudio citogenético en líquido amniótico. Soler A, Perez MM, Guitart M, Plaja A, Cuatrecasas E. *Protocolos de la AEGH. Cit1 Versión 1 Noviembre* **2008**.
- Association for Clinical Cytogenetics (ACC)**. Professional guidelines for clinical cytogenetics. Prenatal diagnosis best practice guidelines v1.00. London: British Society for Human Genetics: **2009**.
- Avgidou K**, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaidis KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30564 pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **2005**; 192: 1761-1767.

B

- Bach C**, Torrent S, Cabrero D, Sabrià J. Cribado bioquímico-ecográfico de las aneuploidias en el primer trimestre. Metodología y resultados. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* **2004**; 47(1): 5-19.
- Balkan M**, Akbas H, Isi H, Oral D, Turkyilmaz A, Kalkanli S, et al. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. *Genetics and Molecular Research* **2010**; 9(2): 1094-1103.
- Battaglia DE**, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human Reproduction* **1996**; 11: 2217-2222.
- Benacerraf BR**, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1985**; 151 (8): 1078-1079.
- Benacerraf BR**, Frigoletto FD Jr. Soft tissue nuchal fold in the second-trimester fetus: standards for normal measurements compared with those in Down syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1987**; 157 (5): 1146-1149.
- Benacerraf BR**, Miller WA, Frigoletto FD Jr. Sonographic detection of fetuses with trisomies 13 and 18: accuracy and limitations. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1988**; 158(2): 404-409.
- Benacerraf BR**, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. Fetal pyelectasis; a possible association with Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology* **1990**; 76(1): 58-60.
- Benacerraf BR**, Neuberg D, Frigoletto FD Jr. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology* **1991**; 77(2): 223-227.

- Benacerraf BR**, Laboda LA, Frigoletto FD Jr. Thickened nuchal fold in fetuses not at risk for aneuploidy. *Radiology* **1992**; 184: 239-242.
- Benacerraf B**. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenatal Diagnosis* **2010**; 30: 644-652.
- Bender BG**, Linden MG, Robinson A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *American Journal of Medical Genetics* **1993**; 48: 169-173.
- Benn PA**, Egan JFX, Fang M, Smith-Bindman R. Changes in the utilization of prenatal diagnosis. *American College of Obstetricians and Gynecologists* **2004**; Vol 103 No 6, June 2004.
- Berry R**, et al. Benefit of repeat cytogenetic studies in a high-risk pediatric population. *The American Journal of Human Genetics* **1991**; 49: 257.
- Bilardo CM**, Muller MA, Zikulni L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2001**; 17: 288-294.
- Bischoff FZ**, Zenger-Hain J, et al. Mosaicism for trisomy 12: four cases with varying outcomes. *Prenatal Diagnosis* **1995**; 15 (11): 1017-1026.
- Blouin JL**, Binkert F, Antonarakis SE. Biparental inheritance of chromosome 21 polymorphic markers indicates that some Robertsonian translocations t(21;21) occur post-zygotically. *American Journal of Medical Genetics* **1994**; 49: 363-368.
- Borrell A**, Costa D, Martinez JM, et al. Early midtrimester fetal nuchal thickness: effectiveness as a marker of Down syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1996**; 175(1): 45-49.
- Borrell A**, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study. *Prenatal Diagnosis* **2004**; 24: 541-545.
- Borrell A**. Promises and pitfalls of first trimester sonographic markers in the detection of fetal aneuploidy. *Prenatal Diagnosis* **2009**; 29: 62-68.
- Boulard S**, Diene G, Barat R, Oliver I, Pienkowski C, Lacombe D, et al. A case of trisomy 12 mosaicism with pituitary malformation and polycystic ovary syndrome. *Genetic Counseling* **2006**; 17(2): 173-183.
- Boyd PA**, Chamberlain P, Hicks NR. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *The Lancet* **1998**; 352: 1577-1581.
- Boyd PA**, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *European Journal of Human Genetics* **2010**, 1-4.
- Bromley B**, Doubilet P, Frigoletto FD Jr, Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR. Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstetrics & Gynecology* **1994**; 83 (5 Part 1): 647-651.
- Bromley B**, Lieberman E, Laboda LA, et al. Echogenic intracardiac focus, a sonographic sign for Down syndrome? *Obstetrics & Gynecology* **1995**; 86: 998-1001.
- Bromley B**, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *Journal of Ultrasound in Medicine* **1998**; 17(2): 127-131.
- Bromley B**, Lieberman E, Shipp T, et al. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *Journal of Ultrasound in Medicine* **2002a**; 21: 1387-1394.
- Bromley B**, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *Journal of Ultrasound in Medicine* **2002b**; 21: 1087-1096.
- Brun JL**, Gangbo F, Wen Zon Qi, Galant K, Taine L, Maugey-Laulom B, et al. Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: a report on 98 cases. *Prenatal Diagnosis* **2004**; 24: 213-218.

Bui TH, Iselius L, Lindstein J. European Collaborative Study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudo-mosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cell cultures. *Prenatal Diagnosis* **1984**; 4: 15-162.

C

Caron L, Tihy F, Dallaire L. Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. *American Journal of Medical Genetics* **1999**; 82(2): 149-154.

CatSalut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Disponible a http://www10.gencat.cat/catsalut/cat/coneix_lesregions.htm. Accés el febrer de **2010a**.

CatSalut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Disponible a <http://www.gencat.cat/ics/infocorp/quees.htm>. Accés el febrer de **2010b**.

Cerine BA, Cheryl BS. Prenatal Diagnosis of double aneuploidy, 48,XXY,+21, and review of the literature. *Journal of Ultrasound in Medicine* **2009**; 28: 673-681.

Cerrillo M, Yerena MC, Gonzalez ME, Godoy H, Galicia J, Gutierrez A. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3081 casos. *Ginecología y Obstetricia de México* **2009**; 77(4): 175-184.

Chandley AC. The origin of chromosomal aberrations in man and their potential for survival and reproduction in the adult human population. *Annales de Genetique (Paris)* **1981**; 24: 5-11.

Chih-Ping C, Jin-Cherng S, Wayseen W, Shuan-Pei L, Tng-Yao C, Chin-Yuan T. Fetal cervico-mediastinal cystic hygroma associated with maternal serum screening positive for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis* **2002**; 22: 166.

Chudley AE, Bauder F, Ray M, Mc Alpine PJ, Pena SDJ, Hamerton JL. Familial mental retardation in a family with an inherited chromosome rearrangement. *Journal of Medical Genetics* **1974**; 11: 353-363.

Christensen K, Orstavik KH, Vaupel JW. The X chromosome and the female survival advantage: an example of the intersection between genetics, epidemiology and demography. In: Weinstein M, Hermalin AI, Stoto MA (Eds): *Population health and aging: strengthening the dialogue between epidemiology and demography*, 175-183 (**2001**). *Annals of the New York Academy of Sciences* 954. New York: New York Academy of Sciences. ISBN 1-57331-373-4.

Christian SM, Koehn D, Pillay R, MacDougall A, Wilson RD. Parental decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: a trend over time. *Prenatal Diagnosis* **2000**; 20: 37-40.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *The Lancet* **2001**; 358: 1665-1667.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaidis KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11-14 weeks. *Prenatal Diagnosis* **2003a**; 23: 306-310.

Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaidis KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy. A review. *Placenta* **2003b**; 24: S88-S98.

Cicero S, Sonek J, McKenna D, et al. Nasal bone hypoplasia in fetuses with Trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2003c**; 21: 15-18.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaidis KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2004**; 23: 218-223.

Clusellas N. Diagnòstic citogenètic prenatal a Catalunya durant 10 anys: 1986-1995 (tesi doctoral). Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Ciències. Secció Biologia; **2000**.

Comas C, Echevarria M, Muñoz A, Rodriguez I, Carrera M, Serra B. 10 años de experiencia en diagnóstico prenatal invasivo en el Instituto Dexeus. *Diagnóstico Prenatal* **2011**; 22 (4): 117-127.

Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome, is genetic amniocentesis warranted? *Obstetrics & Gynecology* **1992**; 79: 770-772.

Crane JP, Gray DL. Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: results of a prospective clinical trial. *Obstetrics & Gynecology* **1991**; 77 (4): 533-536.

Crane JP, Lefevre ML, Winborn RC, et al. RADIUS Study Group. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* **1994**; 171: 392-399.

Crawford M, Kessel I, Liberman M, McKeown JA, Mandalia PY, Ridler MAC. Partial monosomy 7 with interstitial deletions in two infants with differing congenital abnormalities. *Journal of Medical Genetics* **1979**; 16: 453-460.

Cui YX, Hao LJ, Wang YH, Xia XY, Shi YC, Lu HY, et al. Second pregnancy of trisomy 21 in a mother with mosaicism. *Chinese Medical Journal* **2007**; 120(14): 1295-1296.

Curry CJ, et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference. *American Journal of Medical Genetics* **1997**; 72: 468-472.

Cusick W, Provenzano J, Sullican C, et al. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 week's gestation: a prospective study. *Journal of Ultrasound in Medicine* **2004**; 23: 1327-1333.

D

D'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER trial. *Seminars in perinatology* **2005**; 29: 240-246.

DELFIA^R Xpress hAFP kit 6001-0010 (Last revision June 2008).

DELFIA^R Xpress hCGβ kit 6002-0010 (Last revision June 2008).

DELFIA^R Xpress PAPP-A kit 6003-0020 (Last revision June 2008).

DeLozier-Blanchet CD, Roeder E, Denis-Arrue R, Blouin JL, Low J, Fisher J, et al. Trisomy 12 mosaicism confirmed in multiple organs from a liveborn child. *American Journal of Medical Genetics* **2000**; Dec 18, 95(5): 444-449.

Departament de Salut. Protocol de diagnostic prenatal d'anomalies congènites fetals. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; **2008**.

Descamps Ph, Jourdain O, Paillet Ch, Toutain A, Guichet A, Pourcelot D, et al. Etiology, prognosis and management of nuchal cystic hygroma: 25 new cases and literature review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* **1997**; 71 (1): 3-10.

De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C, and the EUROSCAN working group. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Annales de Génétique* **2001**; 44: 209-217.

Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Enciclopèdia Catalana, SAU. **1997-2010**. Disponible a <http://www.grec.cat/cgibin/medicx.pgm>. Accés el juny de 2010.

Dicke JM, Crane JP. Sonographically detected hyperechoic fetal bowel: significance and implications for pregnancy management. *Obstetrics & Gynecology* **1992**; 80: 778-782.

E

Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* **2002**; Vol 16, No 5. 611-627.

English CJ, Goodship JA, Jackson A, Lowry M, Wolstenholme J. Trisomy 12 mosaicism in a 7 year old girl with dysmorphic features and normal mental development. *Journal of Medical Genetics* **1994**; 31: 253-254.

European Cytogenetics Association (ECA). Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics. Newsletter January **2012**; No 29: 7-25.

Evans MI, Sobiecki MA, Krivchenia EL, Duquette DA, Drugan A, Hume RF Jr, et al. Parental decisions to terminate/continue following abnormal cytogenetic prenatal diagnosis: "What" is still more important than "When". *American Journal of Medical Genetics* **1996**; 61: 353-355.

Evans MI, Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. *Seminars in Perinatology* **2005**; 29: 215-218.

F

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome; linear and angular measurements in the craniofacial regions. *Journal of Craniofacial Surgery* **2001**; 12: 373-379.

Fergal D, Malone MD, Jacob A, Canick PD, Robert H, Ball MD, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *The New England Journal of Medicine* **2005**; 353 (9): 2001-2011.

Firth HV, Hurst JA. *Clinical Genetics*. Oxford Desk Reference: **2008**.

184. **Forrester MB**, Merz RD. Pregnancy outcome and prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities in Hawaii, 1986-1999. *American Journal of Medical Genetics* **2003** Jun 15; 119A(3): 305-310.

Fortuny A, Farre MT, Borrell A, et al. Cribado bioquímico-ecográfico de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de la gestación. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* **2004**; 47: 261-263.

Freeman SB, Allen EG, Oxford CL, Tinker SW, Druschel C, Hobbs CA, et al. The National Down syndrome project: design and implementation. *Public Health Reports* **2007**; 122: 62-72.

Frias S, Ramos S, Molina B, Del Castillo V, Mayén DG. Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2002**; 520 (Issues 1-2): 25-37.

G

Gardner RJ, Sutherland GR. *Chromosomes abnormalities and genetic counseling*. 3rd ed. Oxford Monographs on Medical Genetics. Oxford: Oxford University Press: **2004**.

Gersen SL, Keagle MB. *The principles of Clinical Cytogenetics*. 2nd ed. Humana Press: 2005.

Gnoth C, Godehart E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction* **2005**; Vol 20, No 5: 1144-1147.

Gorski JL, Kistenmacher ML, Punnett HH, Zackai EH, Emanuel BS. Reproductive risks for carriers of complex chromosomes rearrangements: analysis of 25 families. *American Journal of Medical Genetics* **1988**; 29: 247-261.

Grandjean H, Sarramon MF. Sonographic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome in the second-trimester fetus: a multicenter prospective study. The AFPDPE study group. *Obstetrics & Gynecology* **1995**; 85 (1): 103-106.

Grandjean H, Larroque D, Levi S, and the Eurofetus team. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* **1999**; 181: 446-454.

Grether P, Zavaleta MJ, De la Luna E, Sanchez V, et al. Diagnóstico prenatal en 350 amniocentesis. *Ginecología y Obstetricia de México* **1991**; 59: 317-322.

Grupo Catalán de Citogenética. Cuatrecases E, Martorell R, Ribas I, Silvestre E, Soler A, Twose A. Guía para el estudio citogenético en vellosidades coriales. Guía Vellosidad Corial-Versión 1.3. Guías del Grupo Catalán de Citogenética **2008**.

Guitart M, Brunet A, Villatoro S, Baena N, Gabau E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Revista de Neurología* **2006**; 42 (Supl 1): S21-S26.

Gunduz C, Gogulu O, Cankaya T, Bora E, Karaca E, Alpman A, et al. Trends in cytogenetic prenatal diagnosis in a reference hospital in Izmir/Turkey: a comparative study for four years. *Genetic Counseling* **2004**; 15(1): 53-59.

Guttenbach M, Koschorz B, et al. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *The American Journal of Human Genetics* **1995**; 57 (5): 1143-1150.

H

Haagerup A, Hertz JM. Pericentric inversion of chromosome 12; a three family study. *Human Genetics* **1992**; 89(3): 292-294.

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. Fetal body ratios in second trimester, a useful tool for identifying chromosomal abnormalities? *Journal of Ultrasound in Medicine* **1992**; 11 (2): 81-85.

Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14069 newborn infants; incidence of chromosomal abnormalities. *Clinical Genetics* **1975**; 8: 223-243.

Henegariu O, Heerema NA, Wright LL, Bray-Ward P, Ward DC, Vance GH. Improvements in cytogenetic slide preparation: controlled chromosome spreading, chemical aging and gradual denaturing. *Cytometry* **2001**; 43: 101-109.

Herman EW, Vijay ST. *Atlas of Human Chromosome Heteromorphisms*. Kluwer Academic Publishers: **2004**.

Hook EB, Hamerton JL. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies: differences between studies; results by sex and by severity of phenotypic involvement. In: John B: *Population Cytogenetics (Studies in Biology, No 70)*. New York: Crane-Russak; **1976**.

Hook EB, Hamerton JL. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies – differences between studies – results by sex and by severity of phenotypic involvement. In: Hook EB, Porter IH, Eds. *Population cytogenetics*. New York: Academic Press; **1977**. 73.

Hook EB. Chromosomes abnormalities: prevalence, risks and recurrence. In “Prenatal diagnosis and screening”. Churchill Livingstone, Edinburgh: DJH Brock, CH Rodeck, and MA Ferguson-Smith, Eds; **1992**. 351-392.

Hsu LYF, Hirschhorn K. Unusual Turner mosaicism (45,X/47,XXX; 45,X/46,XXq; 45,X/46,XXr): Detection through deceleration from normal linear growth or secondary amenorrhea. *The Journal of Pediatrics* **1971**; 79 (2): 276-281.

Hsu LYF, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis* **1984**; 4 (special issue): 97-130.

Hsu LYF. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism – a review and update. *Prenatal Diagnosis* **1989**; 9 (1): 31-48.

Hsu LYF, Kaffe S, Jenkins EC, Alonso L, Benn PA, David K, et al. Proposed guidelines for the diagnosis of chromosomes mosaicism in amniocytes based on data derived from chromosomes mosaicism and pseudomosaicism studies. *Prenatal Diagnosis* **1992**; 12: 555-573.

Hsu LYF, Yu MT, Richkind KE, Van Dyke DL, Crandall BF, Saxe DF, et al. Incidence and significance of chromosome mosaicism involving an autosomal structural abnormality diagnosed prenatally through amniocentesis: a collaborative study. *Prenatal Diagnosis* **1996**; 16: 1-28.

Hsu LYF, Benn PA. Revised guidelines for the diagnosis of mosaicism in amniocytes. *Prenatal Diagnosis* **1999**; 19: 1081-1090.

Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, Sandlin CJ, Wang S. Prenatal Diagnosis of 45,X/ and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenatal Diagnosis* **2002**; 22: 105-110.

I

Immulite 2000^R AFP (November **2001**) (PIL2KAP-15, **2005-07-13**).

Immulite 2000^R HCG (November **2001**) (PIL2KFB-11, **2005-03-31**).

Immulite 2000^R PAPP-A (November **2001**) (PIL2KPC-14, **2006-07-20**).

Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Anuari estadístic de Catalunya. Naixements. Per sexe. Comarques, àmbits i províncies. Generalitat de Catalunya. Disponible a <http://www.idescat.cat/>. Accés el maig de **2010**.

Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Anuari estadístic de Catalunya. Població. Províncies. Generalitat de Catalunya. Disponible a <http://www.idescat.cat/>. Accés el maig de **2010**.

Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Anuari estadístic de Catalunya. Població. Fluxos. Moviment natural. Naixements. Nascuts vius. Nascuts vius segons l'edat de la mare i sexe. Províncies. Generalitat de Catalunya. Disponible a <http://www.idescat.cat/>. Accés el maig de **2010**.

Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Anuari estadístic de Catalunya. Estimacions de poblacions postcensals. Recòmptes. Generalitat de Catalunya. Disponible a <http://www.idescat.cat/>. Accés el maig de **2010**.

Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT). Anuari estadístic de Catalunya. Parts segons l'edat i l'estat civil de la mare. Girona. Generalitat de Catalunya. Disponible a <http://www.idescat.cat/>. Accés el maig de **2010**.

ISCN 1995. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Mitelman F. Ed Karger: **1995**.

ISCN 2005. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer LG, Tommerup N. Ed Karger: **2005**.

ISCN 2009. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. Ed Karger: **2009**.

J

Jacobs PA. Mutation rates of structural chromosomal rearrangements in man. *The American Journal of Human Genetics* **1981**; 33: 44-54.

Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *Journal of Medical Genetics* **1992**; 29: 103-108.

Jenn T, Min C, Feng L, Hui L, Min C, Esther H. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: experience during 1995-2004. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* **2006**; 45(1): 39-41.

K

Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Obama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Human Genetics* **1980**; 55: 87-98.

Kenue RK, Guru AK, Harris PF, El-Bualy MS. Cytogenetic analysis of children suspected of chromosomal abnormalities. *Journal of Tropical Pediatrics* **1995**; 41: 77-80.

Khalil MS, Badr FM, Al Saidi K. Pattern of chromosomal abnormalities among referral cases in a tertiary health care facility in Riyadh, Saudi Arabia. *Suez Canal University Medical Journal* **2007**; 10(2): 209-214.

Klep-De Pater JM, Bijlsma JB, Bleeker-Wagemakers EM, De France HF, De Vries-Ekkers CMAM. Two cases with different deletions of the long arm of chromosome 7. *Journal of Medical Genetics* **1979**; 16: 151-154.

Koeberl DD, McGillivray B, Sybert VP. Prenatal Diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,x: implications for postnatal outcome. *The American Journal of Human Genetics* **1995**; 57: 661-666.

Kohn G, Taysi K, Atkins TE, Mellman WJ. Mosaicism mongolism. I. Clinical correlations. *Journal of Pediatrics* **1970**; 76: 874-879.

Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, Timmer A, Veeger NJG, Ravisé JM, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths. Proposal for diagnostic workup. *Obstetrics and Gynecology* **2008**; 111(4): 865-874.

Kosztolanyi G, Mehes K, Hook EB. Inherited ring chromosomes: an analysis of published cases. *Human Genetics* **1991**; 87: 320-324.

Kotzot D. Review and meta-analysis of systematic searches for uniparental disomy (UPD) other than UPD 15. *American Journal of Medical Genetics* **2002**; 111: 366-375.

Kovaleva NV. Germ-line transmission of trisomy 21: Data from 80 families suggest an implication of grandmaternal age and a high frequency of female-specific trisomy rescue. *Molecular Cytogenetics* **2010**, 3: 7.

Kulkarni R, Hawkins J, Bradford P. Prenatal Diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism in the fetus. Should the pregnancy be terminated? *Prenatal Diagnosis* **1989**; 9: 439-441.

L

Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J. Confirmation of assignment of a locus for rubinstein-taybi syndrome gene to 16p13.3. *American Journal of Medical Genetics* **1992**; 44 (1): 126-128.

LaFollette L, Filly RA, Anderson R, Golbus MS. Fetal femur length to detect trisomy 21: a reappraisal. *Journal of Ultrasound in Medicine* **1989**; 8 (12): 657-660.

Langman J. Embriología Médica. Desarrollo humano normal y anormal. 3ª edición. Editorial Interamericana.

Laundon CH, Spencer K, Macri JN, Anderson RW, Buchanan PD. Free beta hCG screening of hydropic and non-hydropic Turner syndrome pregnancies. *Prenatal Diagnosis* **1996**; 16: 853-856.

Layman LC. Genetic causes of human infertility. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **2003**; 32: 549-572.

Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC 3rd, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology* **1995**; 194(1): 217-222.

Leschot NJ, Wilmsen-Linders EJM, Van Geijn HP, Samson JF, Smit LME. Karyotyping urine sediment cells confirms trisomy 12 mosaicism detected at amniocentesis. *Clinical Genetics* **1988**; 34: 135-139.

Levi S. Routine ultrasound screening of congenital anomalies. An overview of the European experience. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1998**; 847: 86-98.

Ley Orgánica 10/1995 del Código Penal. Artículo 417 bis (**1995**).

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE N° 298, de 14-12-1999, 43088-43099.

Linné T. A prospective psychological and cytogenetic study of three girls with mosaic mongolism. *Acta Paediatrica Scandinavica* **1979**; 68: 593-597.

Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Anneren G. Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* **2005**; 84: 1103-1107.

Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, et al. A sonographic screening method for Down syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1987**; 157 (4): 803-808.

Lynch L, Berkowitz GS, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Berkowitz RL. Ultrasound detection of Down syndrome: is it really possible? *Obstetrics & Gynecology* **1989**; 73 (2): 267-270.

M

Machin G. Hydrops, cystic hygroma, hydro-thorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barness E. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. St Louis: Mosby ed: **1997**. 163-181.

Mademont-Soler I, Clusellas N, Morales C, Soler A, Sanchez A and group of cytogenetics from Hospital Clínic de Barcelona. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **2011** Aug;157(2):156-60. Epub 2011 Apr 13.

Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaidis K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2008**; 31(3): 256-260.

Malone FD, D'Alton ME. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology* **2003**; 102 (5 Pt 1): 1066-1079.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. For the First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *The New England Journal of Medicine* **2005**; 353(19): 2001-2011.

- Martin I**, Lopez H. Cribado prenatal de anomalías congénitas: marcadores y estrategias. Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). Educación Continuada en el Laboratorio Clínico **2007**; 11: 9-18.
- Martinez-Zamora MA**, Borrell A, Borobio V, Gonce A, Perez M, Botet F, et al. False positives in the prenatal ultrasound screening of fetal structural anomalies. *Prenatal Diagnosis* **2007**; 27: 18-22.
- Matias A**, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **1998**; 12: 380-384.
- Mavrides E**, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment blood flow in the ductus venosus. *BJOG (An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)* **2002**; 109: 1015-1019.
- McFadden DE**, Friedman JM. Chromosome abnormalities in human beings. *Mutation Research* **1997**; 396: 129-140.
- Meschede D**, Froster UG, Bergmann M, Nieschlag E. Familial pericentric inversion of chromosome 1 (p34q23) and male infertility with stage specific spermatogenic arrest. *Journal of Medical Genetics* **1994**; 31: 573-575.
- Mezei G**, Papp C, Tóth-Pál E, Beke A, Papp Z. Factors influencing parental decision making in prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *American College of Obstetricians and Gynecologists* **2004**; 104: 94-101.
- Moore J**, Bhide A. Ultrasound prenatal diagnosis of structural abnormalities. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* **2009**; 19 (12): 333-338.
- Moore KL**, Persaud TVN. The developing human. Clinically oriented embryology. 8th ed, **2007**. Editorial Saunders.
- Morales C**, Margarit E, Soler A, Sanchez A y Grupo de Citogenética del Hospital Clínic de Barcelona. Diagnóstico citogenético posnatal en España: análisis, evolución y evaluación de resultados en una década. *Medicina Clínica (Barcelona)* **2007**; 129(17): 664-668.
- Morales C**, Soler A, Bruguera J, Madrigal I, Alsius M, Obon M, et al. Pseudodicentric 22;Y translocation transmitted through four generations of a large family without phenotypic repercussion. *Cytogenetic and Genome Research* **2007**; 116: 319-323.
- Moreno M**, Fernández FJ, Barreiro E. Repercusión clínica de las anomalías cromosómicas. *Anales de Pediatría (Barcelona)* **2004**; 61(3): 236-241.
- Müller J**, Ritzén E, Norjavaara E, Skakkebaek NE. Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Hormone Research* **1999**; 52: 11-14.
- Muller F**, Forestier F, Dineon B. Second-trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results in a countrywide study of 854902 patients. *Prenatal Diagnosis* **2002**; 22: 925-929.
- Munim S**, Nadeem S, Khuwaja NA. The accuracy of ultrasound in the diagnosis of congenital abnormalities. *Journal of the Pakistan Medical Association* **2006**; 56 (1): 16-18.
- Murta CG**, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagnosis and Therapy* **2002**; 17: 308-314.
- Murthy SK**, Prabhakara K. Mitotic disturbances associated with inversion 9qh. A case report. *Annales de Génétique* **1990**; 33 No 3: 169-172.

N

- Nandini V**, Shyama SK. Numerical chromosomal abnormalities in the malformed newborns of Goa. *International Journal of Human Genetics* **2005**; 5(4): 237-240.
- Navsaria D**, Mathews T, Conte RA, Verma RS. Chromosomal anomalies in 1000 children referred with suspected genetic disorders. *Human Heredity* **1993**; 43: 137-140.
- Netley CT**. Summary overview of behavioural development in individuals with neonatal identified X and Y aneuploidy. In "Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy" (Ratcliffe SG and Paul N. Eds). *Birth defects* **1986**; 22(3): 293-306.

- Neu RL**, Scheuer AQ, Gardner LI. A case of 48,XYY,+21 in an infant with Down's syndrome. *Journal of Medical Genetics* **1971**; 8: 533-535.
- Nicolaides KH**, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *British Medical Journal* **1992a**; 304: 867-869.
- Nicolaides KH**, Snidjers RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *The Lancet* **1992b** Sep 19; 340(8821): 704-707.
- Nicolaides KH**, Sebire NJ, Snidjers JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11-14 week scan - The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing; **1996**, 31-33.
- Nicolaides KH**. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2003**; 21(4): 313-321.
- Nicolaides KH**. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **2004a**; 191: 45-67.
- Nicolaides KH**, Falcón O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation. Londres: **2004b**.
- Nielsen J**, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34.910 newborn children; results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Human Genetics* **1991**; 87: 81-83.
- Nora JJ**, Nora AH. The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart disease. *Circulation* **1978**; 57: 205-213.
- Nyberg DA**, Resta RG, Luthy DA, et al. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: a review of 94 cases. *Obstetrics & Gynecology* **1990a**; 76: 370-377.
- Nyberg DA**, Resta RG, Hickok DE, Hollenbach KA, Luthy DA, Mahony BS. Femur length shortening in the detection of Down syndrome: is prenatal screening feasible? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1990b**; 162 (5): 1247-1252.
- Nyberg DA**, Resta RG, Mahony BS, et al. Fetal hyperechogenic bowel and Down's syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **1993**; 3: 330-333.
- Nyberg DA**, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine* **2001**; 20: 1053-1063.

O

- Odibo AO**, Sehdev HM, Dunn L, et al. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstetrics & Gynecology* **2004**; 104: 1229-1233.
- Odibo AO**, Sehdev HM, Sproat L, et al. Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *Journal of Ultrasound in Medicine* **2006**; 25: 434-437.
- Organización Mundial de la Salud (OMS)**. 63ª Asamblea Mundial de la Salud. Defectos congénitos. Ginebra: OMS; 1 de abril de **2010**. Punto 11.7 del orden del día provisional. A63/10.
- Orlandi F**, Bilardo CM, Campogrande M, Krants D, Hallahan T, Rossi C, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down's syndrome risk assessment. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2003**; 22: 36-39.
- Otano L**, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Galow EC. Association between first trimester nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis* **2002**; 22: 930-932.
- Otter M**. Triple X syndrome: a review of the literature. *European Journal of Human Genetics* **2010**; 18: 265-271.

P

- Palomaki GE**, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1987**; 156: 460-463.

Patil SR, Bosch EP, Hanson JW. First report of mosaic trisomy 12 in a liveborn individual. *American Journal of Medical Genetics* **1983**; 14: 453-460.

Peakman DC, Moreton MF, Corn BJ, Robinson A. Chromosomal mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *The American Journal of Human Genetics* **1979**; 31: 149-155.

Phelan MC, Crawford EC, Bealer DM. Mental retardation in South Carolina III. Chromosome aberrations. *Proceedings of the Greenwood Genetic Center* **1996**; 15: 45-60.

Preetpal DO, Jose MD. A case-report of trisomy 12 mosaicism in amniotic fluid. *El Paso Physician* **2011**; 30 (5): 8-9.

Prefumo F, Palka G, Rotmensch S. Trisomy 18 fetuses with cystic hygroma linked to positive maternal Down's syndrome Triple test screening result. *Journal of Medical Screening* **2005**; 12 (4): 203.

Puerto B. Screening ecográfico. Guías Clínicas Medicina Materno-Fetal. ICGON. Hospital Clínic Barcelona. Versión del 27 de octubre de **2008**.

R

Radhakrishnan Y, Nallathambi C, Gopinath PM. Chromosomal abnormalities among children with congenital malformations. *International Journal of Human Genetics* **2010**; 10(1-3): 57-63.

Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Archives of Disease in Childhood* **1999**; 80: 192-195.

Raynham H, Gibbons R, Flint J, Higos D. The genetic basis for mental retardation. *Quarterly Journal of Medicine* **1996**; 89: 169-175.

RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Ultrasound screening. Supplement to Ultrasound screening for fetal abnormalities (Report of the RCOG Working Party, 1997). July **2000**, London.

Registre de defectes congènits de la ciutat de Barcelona (REDCB 1992-1995). Servei d'Informació Sanitària. Institut Municipal de Salut Pública. Agència de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona.

Registre de defectes congènits de la ciutat de Barcelona (REDCB 2008). Servei d'Informació Sanitària. Institut Municipal de Salut Pública. Agència de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona.

Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Annals of Clinical Biochemistry* **1990**; 27: 452-458.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaidis KH. Single Umbilical Artery at 11-14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2003**; 22: 567-570.

Richer CL, Bleau G, Chapdelaine A. Trisomy 12 mosaicism in an infertile man. *Canadian Journal of Genetics and Cytology* **1977**; 19: 565-567.

Roberts SH, Hughes HE, Davies SJ, Meredith AL. Bilateral split hand and split foot malformation in a boy with a de novo interstitial deletion of 7q21.3. *Journal of Medical Genetics* **1991**; 28: 479-481.

Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Human Pathology* **1992**; 23 (10): 1130-1140.

Robertson W. Taxonomic relationships shown in the chromosomes of Tettigidae and Acrididae; V-shaped chromosomes and their significance in Acrididae, Locustidae, and Gryllidae; chromosomes and variation. *Journal of Morphology* **1916**; 27: 179-331.

Rodriguez MA, Comas C, Echevarria M, Rodriguez I, Sabrià J. Estrategias para mejorar el cribado de síndrome de Down: experiencia en el Instituto Dexeus (Barcelona). *Diagnóstico Prenatal* **2011**; 22(2): 41-50.

Rooney DE. Human Cytogenetics constitutional analysis. A practical approach. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press: **2001**.

Ruoti M, Gonzalez de Agüero R, Espinosa A, Beltran P, Gallo M, Fabre E. Marcadores ecográficos de cromosomopatías en el I trimestre de la gestación: translucencia nual. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* Junio **2008**; 6(1): 45-54.

S

- Sabrià J**, Cabrero D, Bach C. Aneuploidy screening: ultrasound versus biochemistry. *The Ultrasound Review of Obstetrics and Gynaecology* **2002**; 2: 221-228.
- Sabrià J**, Borrell A, Florensa A, Vila E, Cabrero D, Bach C. Cribado prenatal de aneuploidías. Metodología y recomendaciones para la aplicación de las distintas estrategias. *Progresos en Diagnóstico y Tratamiento Prenatal* **2004**; 16(2): 83-96.
- Sabrià J**. Detección prenatal de las aneuploidías. Barcelona: Roche Diagnostics SL; **2010**.
- Sagi M**, Meiner V, Reshef N, Dagan J, Zlogotora J. Prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: possible reasons for high rates of pregnancy termination. *Prenatal Diagnosis* **2001**; 21: 461-465.
- Sago H**. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. *Journal of Mammalian Ova Research* **2004**; 21: 18-21.
- Salvador J**, Borrell A, Lladonosa A. Increasing detection rates of birth defects by prenatal ultrasound leading to apparent increasing prevalence. Lessons learned from the population-based registry of birth defects of Barcelona. *Prenatal Diagnosis* **2005**; 25: 991-996.
- Schinzel A**. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2nd ed. Berlin-New York: De Gruyter; **2001**.
- Schmutz SM**, Pinno E. Morphology alone does not make an isochromosome. *Human Genetics* **1986**; 72: 253-255.
- Scioscia AL**, Pretorius DH, Budorich NE, et al. Second-trimester hyperechoic bowel and chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1992; 167 (4 Pt 1); 889-894.
- Seetha D**, et al. Increasing role of cytogenetics in pediatric practice. *Genetic testing and molecular biomarkers* **2010**; 14(2): 197-204.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)**. Protocolos y guías de actuación clínica en Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. Julio de **2010**. Disponible en <http://www.sego.es/>
- Sepulveda W**, Cullen S, Nicolaidis P, Hollingsworth J, Fisk NM. Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* **1995**; 102(6): 490-492.
- Sepulveda W**, Romero D. Significance of echogenic foci in the fetal heart. *Ultrasound Obstetrics & Gynecology* **1998**; 12(6): 445-449.
- Sepulveda W**, Sebire NJ. Fetal echogenic bowel: a complex scenario. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **2000**; 16: 510-514.
- Servei Català de la Salut. Instrucció 01/98**. Implantació del diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya.
- Servei Català de la Salut. Instrucció 07/2008**. Programa de diagnòstic prenatal d'anomalies congènites a Catalunya.
- Shaw SW**, Chueh HY, Chang SD, Cheng PJ, Hsieh TT, Soong YK. Parental decisions regarding prenatally detected fetal sex chromosomal abnormality and the impact of genetic counselling: An analysis of 57 cases in Taiwan. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* **2008**; 48: 155-159.
- Shipp TD**, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenatal Diagnosis* **2002**; 22: 296-307.
- Simoni G**, Fraccaro M, Arslanian A, Bacchetta M, Baccichetti C, Bignone FA, et al. Cytogenetic findings in 4952 prenatal diagnoses. An Italian collaborative study. *Human Genetics* **1982**; 60: 63-68.
- Simpson JM**, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* **1996**; 8(4): 225-228.
- Simpson JL**, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *American Journal of Medical Genetics* **1999**; 89 (4): 186-200.

- Snidjers RJM**, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1993**; 168: 547-555.
- Snidjers RJM**, Nicolaidis KH. Assessment of risks. In *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing: **1996**.
- Snidjers RJM**, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. UK multicentre project project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *The Lancet* **1998**; 352 (9125): 343-346.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)**. Fortuny A, Gomez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J, et al. Propuesta de screening combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005. Madrid: International Marketing and Communication SA; **2005**.
- Sociedad Española de Fertilidad (SEF)**. Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la SEF con la colaboración de la Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), la Asociación Española de Andrología (ASESA) y la Sociedad Española de Contracepción (SEC). Disponible en <http://nuevo.sefertilidad.com/>. Acceso en marzo de **2011**.
- Software de Cribado Prenatal-SBP (Software & Soft 2007)**. Disponible en <http://www.sbpsoftware.com/es/SsdwLab-Lab-5.html>. Acceso en marzo de **2010**.
- Soler A, Sanchez A, Morales C**. Impacto del diagnóstico prenatal en la prevención del retraso mental de causa cromosómica. Alteraciones cromosómicas detectables mediante diagnóstico prenatal. *Revista de Neurología* **2006**; 42(Supl 1): S27-S32.
- Spranger J**, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of Morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an International Working Group. *Journal of Pediatrics* **1982**; 100: 162-165.
- Spurbeck JL**, Zinsmeister AR, Meyer KJ, Jalal SM. Dynamics of chromosome spreading. *American Journal of Medical Genetics* **1996**; 61: 387-393.
- Staas JE**, Schrandt-Stumpel CT, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 12 mosaicism: normal development of a 3 years old female child. *Genetic Counseling* **2003**; 14 (2): 233-237.
- Sung H**, Jeong A, Gyu J, Hye Y, Lee A, Young Y, et al. Clinical and cytogenetic findings on 31615 mid-trimester amniocenteses. *Korean Journal of Laboratory Medicine* **2008**; 28: 378-385.
- Sybert VP**. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *Journal of Medical Genetics* **2002**; 39: 217-221.

T

- Tamsel S**, Özbek S, Demirpolat G. Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *Diagnostic and Interventional Radiology* **2007**; 13: 97-100.
- Telvi L**, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* **1999**; 104: 304-308.
- Templeton A**, Fraser C, Thompson B. The epidemiology of infertility in Aberdeen. *British Medical Journal* **1990**; 301 (6744): 148-152.
- Thompson MW**, McInnes RR, Willard HF. *Genética en Medicina*. 4ª ed. Ed Masson: **1996**.
- Tommerup N**, Van der Hagen CB, Heiberg A. Tentative assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome to 16p13.3 by a de novo reciprocal translocation, t(7;16)(q34;p13.3). *American Journal of Medical Genetics* **1992**; 44 (2): 237-241.
- Tseng JJ**, Chou MM, Lo FC, Lai HY, Chen MH, Ho ES. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: experience during 1995-2004. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* **2006**; 45 (1): 39-41.

U

Uehara S, Tanigawara S, Takeyama Y, Okamura K, Yajima A. A family with pericentric inversion of chromosome 12. *Japanese Journal of Human Genetics* **1994**; 39(1): 201-204.

V

Van Dyke LL, Weiss L, Roberson JR, Babu VR. The frequency and mutation rate of balanced autosomal rearrangements in man estimated from prenatal genetic studies for advanced maternal age. *The American Journal of Human Genetics* **1983**; 35: 301-308.

Verma R, Evans-McCalla M, Dosik H. Human chromosomal heteromorphisms in American blacks. VI. Higher incidence of longer Y owing to non-fluorescent (nf) segment. *Journal of Medical Genetics* **1982**; 19: 297-301.

Verrotti C, Caforio E, Gramellini D, Nardelli GB. Ultrasound screening in second and third trimester of pregnancy; an update. *Acta Biomed* **2007**; 78: 229-232.

Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstetrics & Gynecology* **2003**; 101: 905-908.

Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tattaglia N, Graham Jr JM. Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY. *American Journal of Medical Genetics* **2007**; (Part A 143A) 1198-1203.

Voiculescu I, Barbi G, Wolff G, Steinbach, Back E, Schempp W. Familial pericentric inversion of chromosome 12. *Human Genetics* **1986**; 72 (4): 320-322.

Von Koskull H, Ritvanen A, Ammala P, Gahmberg N, Salonen R. Trisomy 12 mosaicism in amniocytes and dysmorphic child despite normal chromosomes in fetal blood. *Prenatal Diagnosis* **1989**; 9: 433-437.

W

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Journal of Medical Screening* **2003**; 10: 56-104.

Wallerstein R, Yu MT, Neu RL, Benn P, Lee Bowen C, Crandall B, et al. Common trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes involving chromosomes 13, 18, 20 and 21: karyotype-phenotype correlations. *Prenatal Diagnosis* **2000**; 20: 103-122.

Wapner R, Thom E, Leigh J, Pergament E, Silver R, Filkins K et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *The New England Journal of Medicine* **2003**; 349: 1405-1413.

Warburton D. De novo balanced chromosomes rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis; clinical significance and distribution of breakpoints. *American Journal of Medical Genetics* **1991**; 49: 995-1013.

Watson WJ, Miller RC, Menard MK, et al. Ultrasonographic measurement of fetal nuchal skin to screen for chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **1994**; 170 (2): 583-586.

Wax JR, Philput C. Fetal intracardiac echogenic foci: does it matter which ventricle? *Journal of Ultrasound in Medicine* **1998**; 17(3): 141-144.

Wheeler M, Peakman D, Robinson A, Henry G. 45,X/46,XY mosaicism: Contrast of prenatal and postnatal diagnosis. *American Journal of Medical Genetics* **1988**; 29: 565-571.

Whittle MJ. Ultrasonographic "soft markers" of fetal chromosomal defects. *Editorial British Medical Journal* **1997**; 314: 918.

WikiLingua.net. Definició d'"ètnia". Disponible a <http://www.wikilingua.net/>. Accés el març de **2009**.

Wong SF, Welsh A, Chan FY. Outcome of a routine ultrasound screening program in a tertiary center in Australia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **2004**; 87 (2): 153-154.

Wyandt HE. Ring autosomes: identifications, familial transmission, causes of phenotypic effects and in vitro mosaicism. The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements. Daniel A Ed. **1988**: 667-696.

Y

Yanes J. Watson decodificado. El genoma del padre del ADN revela sus claves. El primer boceto de la estructura del ADN, dibujado en 1953 por Francis Crick. Sábado, 3 de noviembre de **2007**: Público. Ciencias.

Yirmibes M, Bal F, Yakut T, Ozturk N, Ergun MA, Balci A, et al. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the turkish collaborative study. Genetic Counseling **2006**; 17(2): 219-230.

Z

Zhang L, Zhang XH, Liang MY, Ren MH. Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women. Chinese Medical Journal **2010**; 123(4): 423-430.

Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, Wright TJ, Sorge G, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. American Journal of Medical Genetics **2000**; 94: 254-261.

Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. Fetal Diagnosis and Therapy **2002**; 17: 52-57.

Zoppi MA, Ibba RM, Axinan C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first trimester nuchal translucency screening in 5425 unselected pregnancies. Prenatal Diagnosis **2003**; 23: 496-500.

ANNEXOS

ANNEX 1

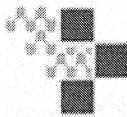
Impresos de consentiment informat:

Amniocentesi
Biòpsia corial
Necròpsia fetal

ANNEX 2

Procediments específics analítics:

PE-6503-1 Sembra de líquid amniòtic per cultiu cel·lular
PE-6503-2 Cultiu cel·lular de líquid amniòtic
PE-6503-3 Processat de líquid amniòtic per a cariotip
PE-6503-4 Subcultiu de líquid amniòtic per a cariotip
PE-6505 Cariotip en biòpsia corial per cultiu curt
PE-6506 Cariotip en biòpsia corial per cultiu llarg
PE-6504 Cariotip en teixit fetal
PE-6502 Cariotip en sang perifèrica i en sang de cordó
PE-GE001 Tinció de bandes C
PE-GE002 Tinció de bandes NOR
PE-GE01 Programari IKAROS



Primer Cognom _____

Segon Cognom _____

Nom _____

Edat _____

Hab. _____

Núm. d'història _____

Servei _____

Consentiment per a procediments terapèutics i/o diagnòstics

Descripció del procés

L'amniocentesi és un procediment diagnòstic mitjançant la punció de la cavitat amniòtica a través de la pared abdominal i de l'úter sota control ecogràfic amb la finalitat d'extreure líquid amniòtic per estudi genètic.

Risc general

Qualsevol exploració, tractament o intervenció quirúrgica presenta uns riscos generals. El més greu és la possibilitat d'una parada cardíaca. Altres complicacions són les hemorràgies i les infeccions. En cas d'urgència vital, caldrà actuar sobre aquestes complicacions amb els mitjants oportuns per al bé del pacient, dels que s'informarà (sempre que les circumstàncies ho permeti) el malalt o la persona que en sigui responsable.

Riscs específics

La punció comporta un petit risc, tant per a la pacient com pel fetus, especialment de pèrdua de líquid amniòtic i per l'augment del risc d'avortament que es calcula no superior al 1% ni inferior al 0,5%.

Encara que mínima, hi ha possibilitat de que el cultiu cel·lular no s'assoleixi i que calgui repetir la punció si la pacient ho desitja.

El resultat normal de les anàlisi (cariotip normal) no elimina totalment, la possibilitat que el nounat presenti deficiències i/o retard mental per causes no detectades i no detectables i no relacionades amb el nombre ni la forma dels cromosomes.

Possibles alternatives

Suggerències a la pacient

Es recomana a la pacient un període de repòs de 24 hores després de la punció i no mantenir relacions sexuals fins passats cinc dies després de la punció.

Es recomana posar en coneixement dels meus metges o ells d'aquesta Unitat, qualsevol trastorn que pugui estar relacionat amb la prova practicada.

Autorització

· He rebut la suficient informació sobre l'exploració, tractament i/o intervenció quirúrgica que em realitzaran · He pogut fer preguntes sobre aquesta al Dr/Dra · Puc canviar d'opinió en qualsevol moment, abans de la realització del procediment, si així ho crec convenient · He comprès la informació que m'ha estat donada, i per això conscientment autoritzo que es porti a terme el dit procediment.

AUTORITZO

NO AUTORITZO

Servei _____

Testimoni _____

DNI _____

DNI _____

Metge _____

Signatura

Signatura

Signatura

Núm. col·legiat _____

Signatura

Autorització del representant legal (en cas de malalts incapacitats o menors d'edat)

Atès que el malalt no pot donar el seu consentiment de voluntat pròpia, declaro com a representant legal d'aquest, haver rebut informació suficient i haver comprès la informació rebuda referent al procediment al qual se sotmetrà el malalt, per això, conscientment:

AUTORITZO

NO AUTORITZO

DNI _____

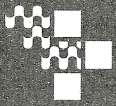
DNI _____

Signatura

Signatura

Aquest consentiment es formula d'acord amb allò que estableix a l'Ordre de la Generalitat de Catalunya, publicada en el DOGC núm. 1477, de 7 d'agost de 1991.

A Girona, a 17 d'agost de 2010



Hospital Universitari de Girona
Doctor Josep Trueta

Primer Cognom _____

Segon Cognom _____

Nom _____

Edat _____

Hab. _____

Núm. d'història _____

Servei _____

Autorització de Necròpsia

En/Na _____

Autoritzo l'estudi quirúrgic post-mortem del malalt/a _____

que va ser exitus en aquest Hospital el dia _____ d' _____ de 20 _____

Data _____

Nom i grau familiar _____

Signatura

Data _____

Testimoni, Dr. _____

Signatura



Primer Cognom _____

Segon Cognom _____

Nom _____

Edat _____

Hab. _____

Núm. d'història _____

Servei _____

Consentiment per a procediments terapèutics i/o diagnòstics

Descripció del procés

La biòpsia corial és un procediment diagnòstic, que es realitza a través del canal cervical i sota control ecogràfic, per obtenir petits fragments de placenta per estudi genètic.

Risc general

Qualsevol exploració, tractament o intervenció quirúrgica presenta uns riscos generals. El més greu és la possibilitat d'una parada cardíaca. Altres complicacions són les hemorràgies i les infeccions. En cas d'urgència vital, caldrà actuar sobre aquestes complicacions amb els mitjans oportuns per al bé del pacient, dels que s'informarà (sempre que les circumstàncies ho permeti) el malalt o la persona que en sigui responsable.

Riscs específics

L'obtenció de la mostra implica un petit risc, tant per a la pacient com per al fetus, especialment pèrdues de líquid amniòtic i augment de risc d'avortament, que es calcula en la biòpsia corial no inferior a l'1%.

Encara que mínima, existeix la possibilitat de què el cultiu cel·lular (procés prèvi per poder obtenir els cromosomes), no tingui èxit i que si la pacient ho desitja es pot repetir l'obtenció de la mostra.

El resultat normal de les anàlisis (cariotip normal) no descarta la possibilitat que el neonat presenti deficiències i/o retard mental degut a altres causes no detectades ni detectables.

Possibles alternatives

Suggerències a la pacient

S'aconsella a la pacient un període de repòs de 24 hores després de la punció i no mantenir relacions sexuals fins passats cinc dies.

S'aconsella posar en coneixement del seu metge o als d'aquesta Unitat, qualsevol trastorn que pugui estar relacionat amb la tècnica practicada.

Autorització

· He rebut la suficient informació sobre l'exploració, tractament i/o intervenció quirúrgica que em realitzaran · He pogut fer preguntes sobre aquesta al Dr/Dra _____ · Puc canviar d'opinió en qualsevol moment, abans de la realització del procediment, si així ho crec convenient · He comprès la informació que m'ha estat donada, i per això conscientment autoritzo que es porti a terme el dit procediment.

AUTORITZO

NO AUTORITZO

Servei _____

Testimoni _____

DNI _____

DNI _____

Metge _____

Signatura _____

Signatura

Signatura

Núm. col·legiat _____

Signatura

Autorització del representant legal (en cas de malalts incapacitats o menors d'edat)

Atès que el malalt no pot donar el seu consentiment de voluntat pròpia, declaro com a representant legal d'aquest, haver rebut informació suficient i haver comprès la informació rebuda referent al procediment al qual se sotmetrà el malalt, per això, conscientment:

AUTORITZO

NO AUTORITZO

DNI _____

DNI _____

Aquest consentiment es formula d'acord amb allò que estableix a l'Ordre de la Generalitat de Catalunya, publicada en el DOGC núm. 1477, de 7 d'agost de 1991.

Signatura

Signatura

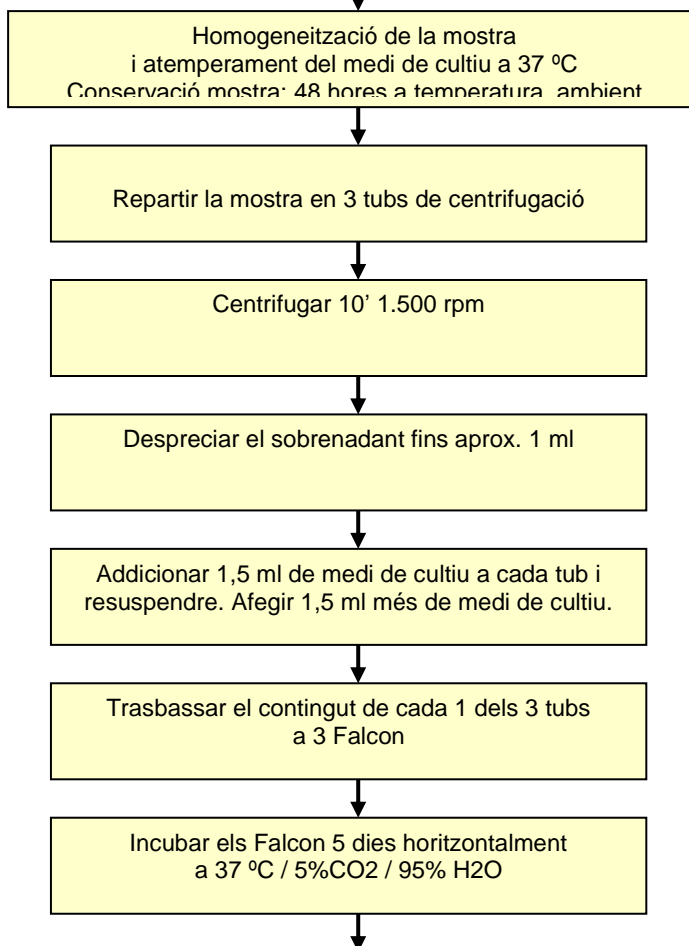
A Girona, a 17 d'agost de 2010

PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
Sembra de líquid amniòtic per a cultiu cel·lular	PE-6503-1	03/10/07	02	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi formulació medi Chang D / Variació temps centrifugació					Pàgina: 1 de 2

IMP-100 Rev 01

OBJECTE	Descriure el procediment de sembra de líquid amniòtic per a cultiu cel·lular.
ENTRADES	Petició analítica Mostra: líquid amniòtic (Volum: 15-20 ml, aspecte òptim groguenc i transparent)

ACTIVITATS




SORTIDES	Contenedor Falcon amb mostra i medi de cultiu llest pel creixement cel·lular
-----------------	--

Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Medi Chang D 100 ml	2-8 °C	15 dies	5 UI amfotericina B (CN:760645)
Amfotericina 50 mg	-20 °C	3 mesos	Reconstituir amb 10 ml d'aigua per injecció
Flascons tipus Falcon			
Tubs cònics graduats, estèrils i amb tap de rosca			
Pipetes Pasteur estèrils			
Safates de plàstic			
Xeringues d'insulina			
Estufa 37 °C			
Encenedor Bunsen			
Campana estèril de flux laminar			

DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Seguiment del cultiu cel·lular en líquid amniòtic	IMP-127	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys

	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra de líquid amniòtic per a cultiu cel·lular	PE-6503-1	03/10/07	02	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Canvi formulació medi Chang D / Variació temps centrifugació					Pàgina: 2 de 2

IMP-100 Rev 01

Processat i anàlisi per a cariotip del cultiu cel·lular de líquid amniòtic	IMP-100 PE-6503-3	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys
Cultiu cel·lular de líquid amniòtic	IMP-100 PE-6503-2	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys

ANNEX

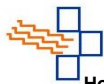
Procediment per assegurar la traçabilitat en la sembra de LA

- 1- Comprovar el nom i cognoms del pacient al full de petició analítica i a la xeringa/tub. Anotar-los a l'IMP-127 Seguiment del cultiu cel·lular de LA.
- 2- Comprovar el número de petició analítica al full de petició analítica i a la xeringa/tub. Anotar-lo a l'IMP-127.
- 3- Anotar la data d'extracció, hora d'arribada, data de sembra i nom de la persona que fa la sembra a l'IMP-127.
- 4- Enganxar a l'IMP-127:

Etiqueta numèrica del paquet d'etiquetes que s'usa per identificar els 3 flascons de cultiu

Etiqueta numèrica de la xeringa/tub

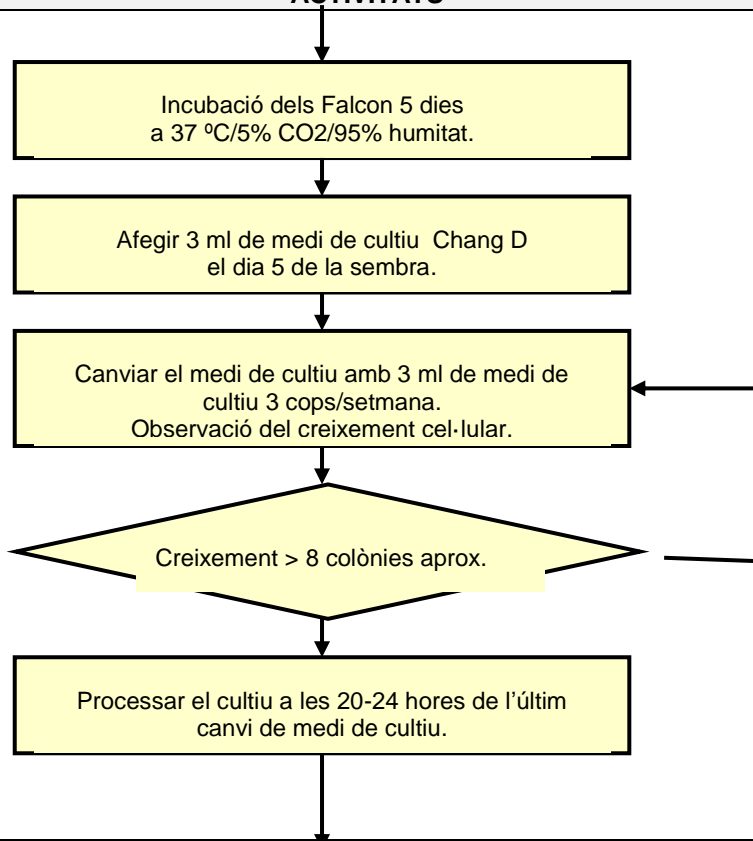
Etiqueta amb demogràfics del pacient de la xeringa/tub



PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
Cultiu cel·lular de líquid amniòtic	PE-6503-2	03/10/07	02	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Variació formulació medi Chang D					Pàgina: 1 de 1

IMP-100 Rev: 01

OBJECTE	Descriure el procediment de cultiu de líquid amniòtic.
ENTRADES	Falcon amb medi de cultiu i mostra de líquid amniòtic.
ACTIVITATS	

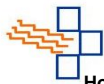


SORTIDES	Contenidor Falcon amb creixement cel·lular suficient per a ser processat
-----------------	--

Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Medi Chang D	2-8 °C	15 dies	5 UI amfotericina B
Amfotericina B 50 mg	-20 °C	6 mesos	Reconstituir amb 10 ml d'aigua per injecció
Pipetes Pasteur estèrils			
Safates de plàstic			
Xeringues d'insulina			
Estufa 37 °C			
Encenedor Bunsen			
Estufa a 37 °C / 5% CO2 / 95% humitat			
Campana estèril de flux laminar			

DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

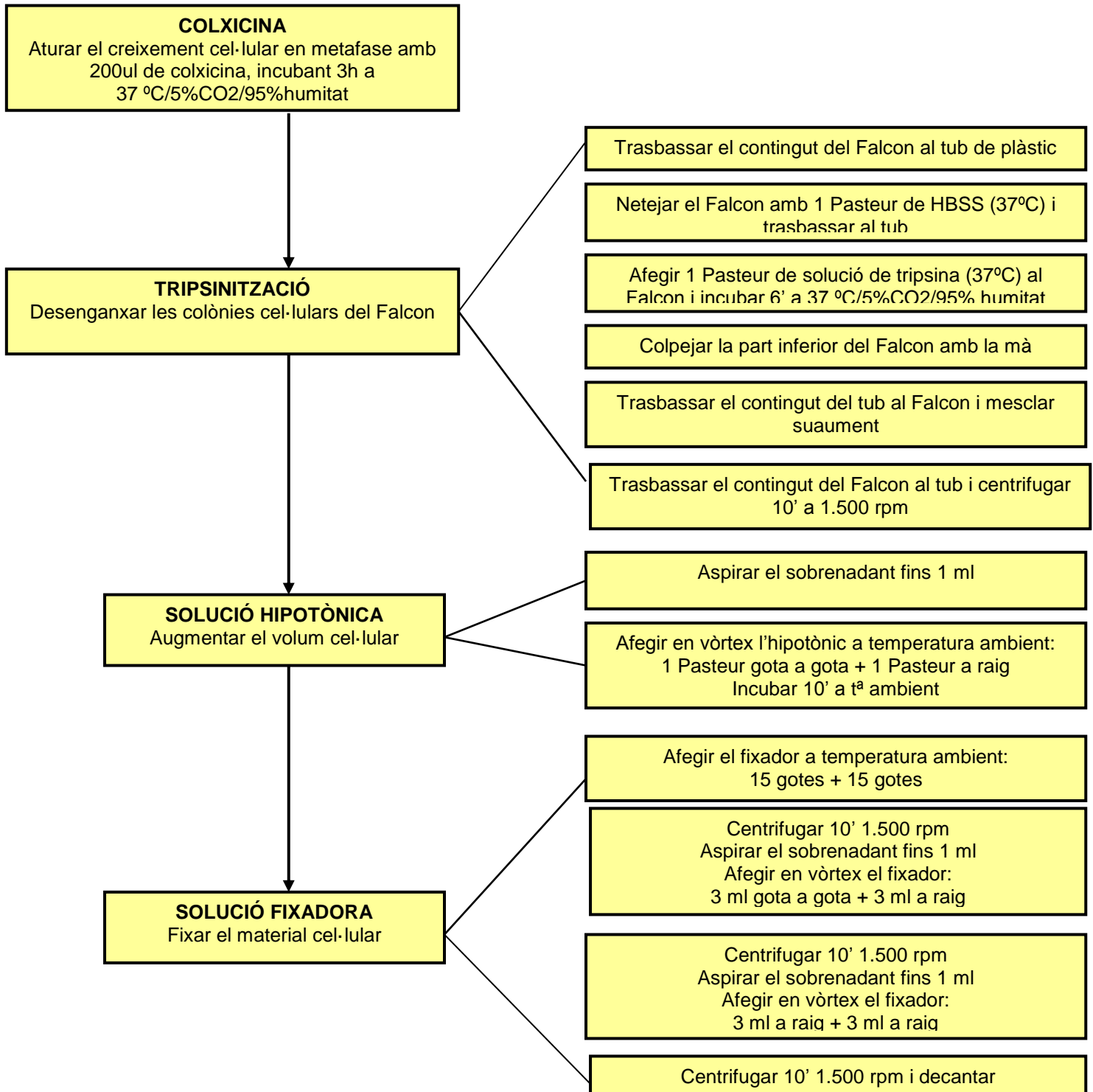
Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Seguiment del cultiu cel·lular en líquid amniòtic	IMP-127	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys
Sembra de líquid amniòtic per a cultiu cel·lular	IMP-100 PE-6503-1	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys
Processat i anàlisi per a cariotip del cultiu cel·lular de líquid amniòtic	IMP-100 PE-6503-3	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys

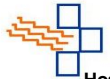


PROCEDIMENT	CODI	DAT A	REV	APROVAT	PROPIETARI
Processat i anàlisi del cultiu cel·lular de líquid amniòtic	PE-6503-3	12/05/08	03	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi ús t ^a hipotònic i t ^a fixador Carnoy/ Canvi temps hipotònic					Pàgina: 1 de 3

IMP-100 rev.: 01

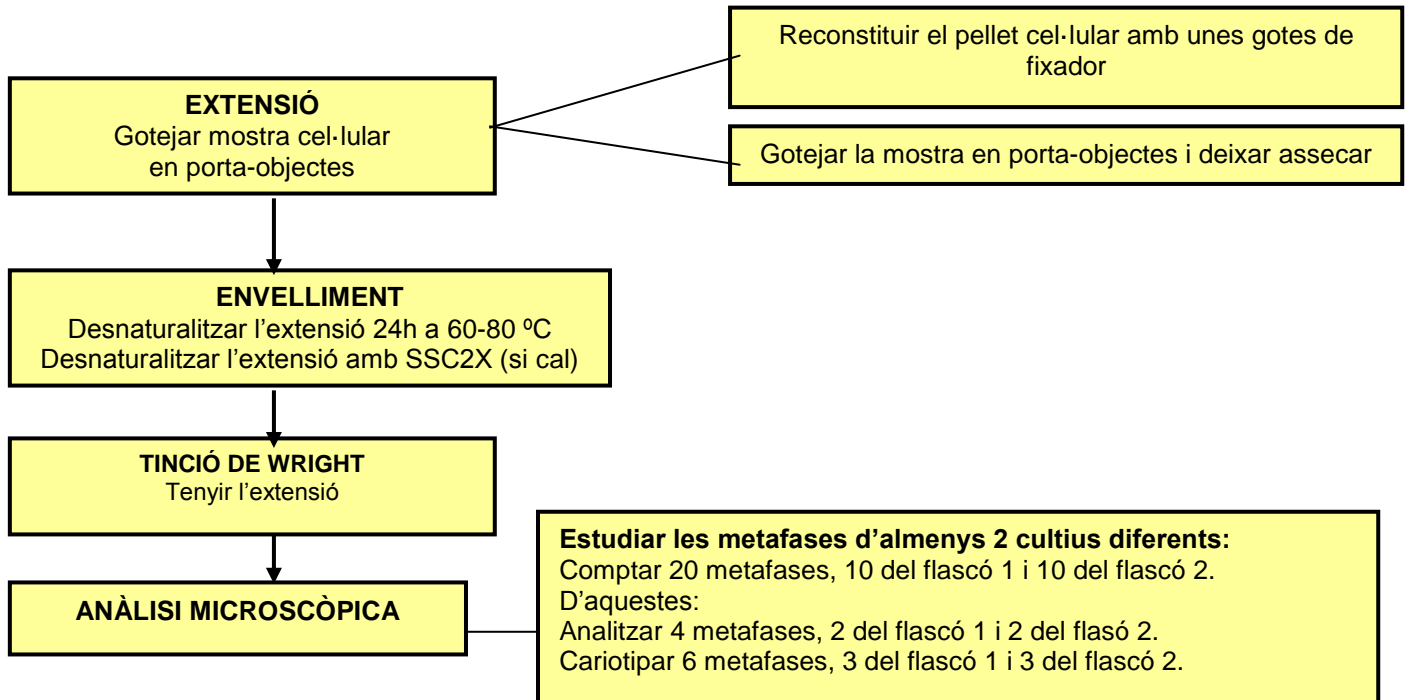
OBJECTE	Descriure el processat del cultiu cel·lular de líquid amniòtic.
ENTRADES	Falcon amb 8-10 colònies cel·lulars i medi de cultiu.
ACTIVITATS	






PROCEDIMENT	CODI	DAT A	REV	APROVAT	PROPIETARI
Processat i anàlisi del cultiu cel·lular de líquid amniòtic	PE-6503-3	12/05/08	03	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi ús t ^a hipotònic i t ^a fixador Carnoy/ Canvi temps hipotònic					Pàgina: 2 de 3

IMP-100 rev.: 01



SORTIDES	Extensió cel·lular tenyida i a punt per ser analitzada.
----------	---

Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Colxicina	2-8°C	3 mesos	Llest per l'ús
HBSS	Temperatura ambient	3 mesos	Llest per l'us
Tripsina 2,5% 10X	-20 °C	-----	Llest per l'ús
Solució de tripsina 0,05% 1x	-20 °C	24 hores a 37 °C 3 mesos dies a -20 °C	Per a 3 Falcons: 1 ml tripsina + 9 ml HBSS
Hipotònic	Temperatura ambient	30 dies	2.160 g KCl + 500 ml H ₂ O
Fixador (Carnoy)	Temperatura ambient	24 hores	30 ml acètic glacial pur + 70 ml metanol
Tampó tinció Wright	Temperatura ambient	3 mesos	4.53 g H ₂ KPO ₄ + 5.938 g Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O + 1l H ₂ O destil·lada
SSC2X	2-8 °C	3 mesos	8.82g citrat de trisodi dihidratat+17.572g NaCl en 1l aigua destil·lada. Agitar 1h.
Tinció de Wright	Temperatura ambient	3 mesos	2.5 g colorant Wright + 1 l metanol Cobrir amb paper d'alumini constantment Deixar en agitació 24 h Envellir 3 dies a 37 °C Deixar en agitació 1 hora
Vòrtex			
Estufa 37 °C			
Centrífuga			

	PROCEDIMENT	CODI	DAT A	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Processat i anàlisi del cultiu cel·lular de líquid amniòtic	PE-6503-3	12/05/08	03	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi ús t ^a hipotònic i t ^a fixador Carnoy/ Canvi temps hipotònic						Pàgina: 3 de 3

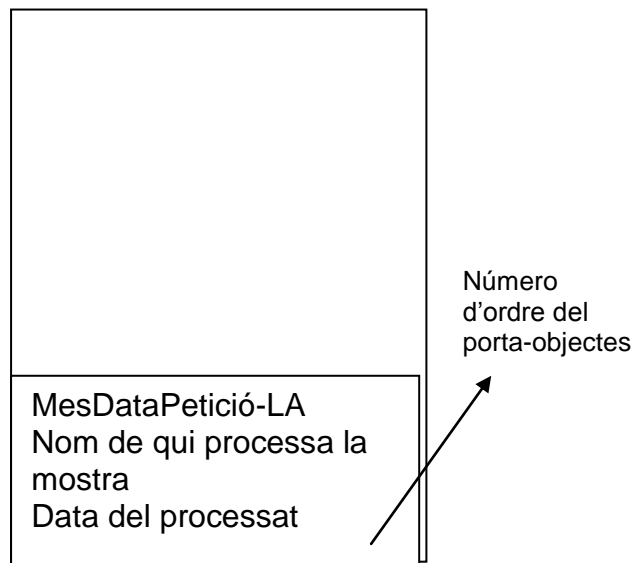
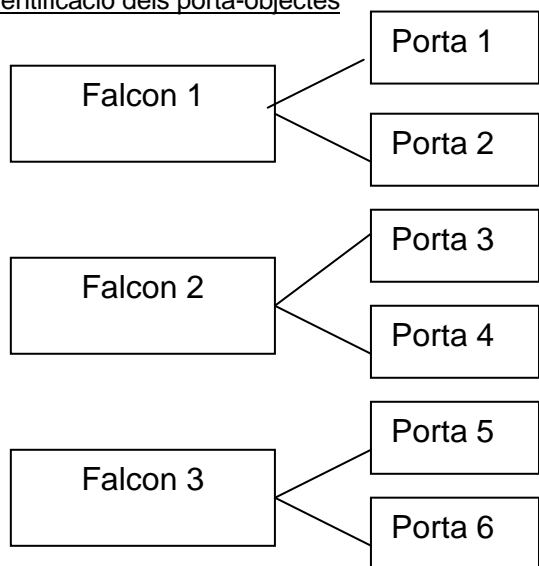
IMP-100 rev.: 01

ANNEXOS

Identificació de la mostra

Mes-Data-Número de petició-LA

Identificació dels porta-objectes



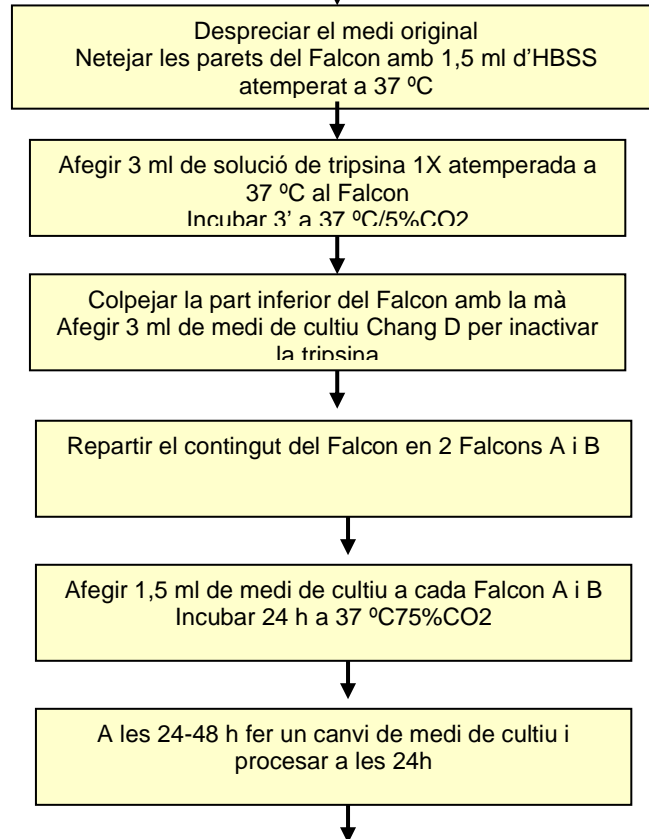
DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Anàlisi del cariotip	IMP-128	Àrea Genètica	Facultatiu responsable	5 anys
Sembra i cultiu cel·lular de líquid amniòtic, biòpsia corial i teixits fetals	IMP-127	Àrea Genètica	Facultatiu responsable	-
Sembra de líquid amniòtic per a cultiu cel·lular	IMP-100 PE-6503-1	Àrea Genètica	Facultatiu responsable	-
Cultiu cel·lular de líquid amniòtic	IMP-100 PE-6503-2	Àrea Genètica	Facultatiu responsable	-
Subcultiu de líquid amniòtic per a cariotip	IMP-100 PE-6503-4	Àrea Genètica	Facultatiu responsable	-

PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
Subcultiu de líquid amniòtic per a cariotip	PE-6503-4	03/10/07	02	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi també EBSS per HBSS / Variació formulació Chang D					Pàgina: 1 de 2


IMP-100 Rev 01

OBJECTE	Descriure el procediment de subcultiu de líquid amniòtic per a cariotip.
ENTRADES	Flascó amb amniòcits i medi de cultiu
ACTIVITATS	



ORTIDES	Falcon A i Falcon B amb cultiu monocapa d'amniòcits per a processar
----------------	---


Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Medi Chang D 100 ml	2-8 °C	15 dies	5 UI amfotericina B (CN:760645)
Amfotericina	-20 °C	3 mesos	Reconstituir amb 10 ml d'aigua per injecció
Solució tripsina 1X 0,05%	-20 °C	24 hores a 37 °C 3 mesos a -20 °C	1 ml tripsina 10X + 9 ml HBSS
Tripsina 10X 2,5%	-20 °C	3 mesos	-----
HBSS	temperatura ambient	3 mesos	-----
Pipetes Pasteur			
Safates de plàstic			
Xeringues d'insulina			
Estufa 37 °C/5% CO2			
Encenedor Bunsen			
Campana estèril de flux laminar			

	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Subcultiu de líquid amniòtic per a cariotip	PE-6503-4	03/10/07	02	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Canvi tampó EBSS per HBSS / Variació formulació Chang D					Pàgina: 2 de 2

IMP-100 Rev 01

DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Seguiment del cultiu cel·lular en líquid amniòtic	IMP-127	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys
Processat i anàlisi per a cariotip del cultiu cel·lular de líquid amniòtic	IMP-100 PE-6503-3	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys
Cultiu cel·lular de líquid amniòtic	IMP-100 PE-6503-2	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys
Sembra de líquid amniòtic per a cultiu cel·lular	IMP-100 PE-6503-1	Àrea Genètica	Facultatiu Responsable	3 anys

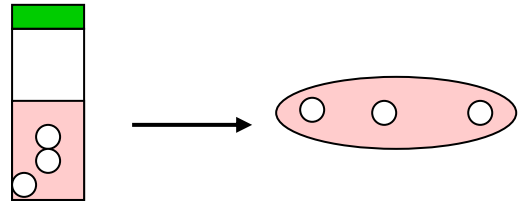
 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular CURT , processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6505 _CARVC	26/05/08	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Edició del procediment específic						Pàgina: 1 de 4

IMP-100 rev.: 01

OBJECTE	Descriure el procediment de tractament de la mostra, sembra, cultiu cel·lular CURT , processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip.
ENTRADES	Biòpsia corial en solució salina estèril o medi de cultiu RPMI 1640.
ACTIVITATS	

Segons cultiu curt o semidirecte:

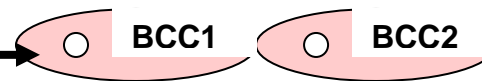
Desprejar el sobrenadant del tub i abocar la mostra de BC i medi de cultiu a una placa de Petri. Observar la mostra amb lupa per detectar si hi ha decidua materna. Fer 1-2 rentats de la mostra amb medi RPMI dins la placa de Petri.



Disgregar la mostra de BC amb ajuda de 2 agulles estèrils i retirar la decidua materna per aspiració amb pipeta Pasteur si cal.

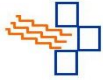
Repartir la mostra de BC en:

- **1-2 plaques de Petri amb 3 ml de medi RPMI cada una per a BCC**
- 1-2-3 tubs estèrils amb 3 ml de RPMI cada un per a BCL
- 1 tubet amb 1 ml de medi RPMI (per a QF-PCR si cal)
- 1 tubet amb 1 ml de medi RPMI (per a diaanòstic molecular si cal)



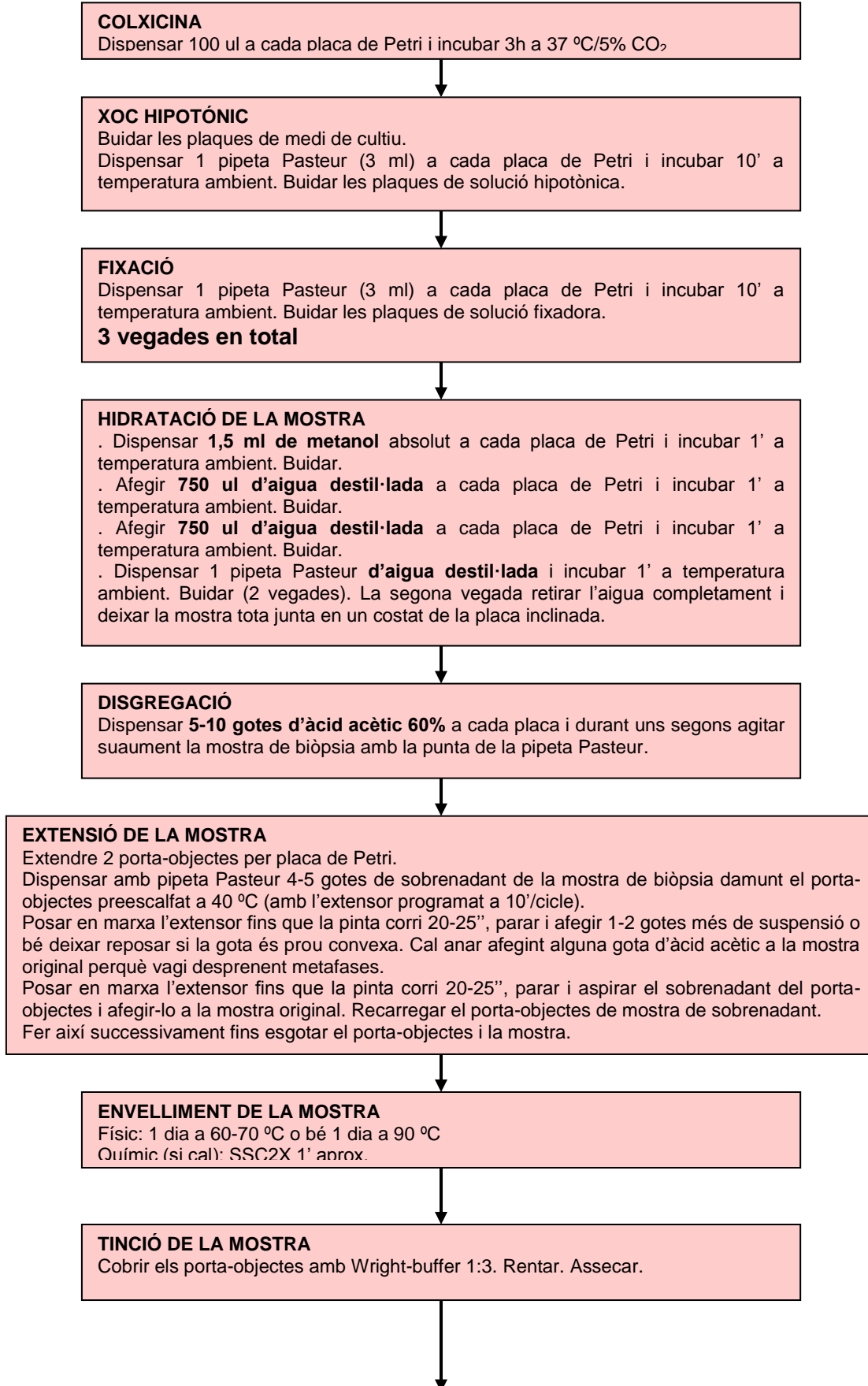
Incubar les plaques de Petri 16 hores aprox. a 37 °C/5% CO2

**D
I
A
1**




PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
Sembra, cultiu cel·lular CURT, processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6505 _CARVC	26/05/08	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Edició del procediment específic					Pàgina: 2 de 4

IMP-100 rev.: 01



**D
I
A
2**

 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular curt , processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6505 _CARVC	26/05/08	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Edició del procediment específic					Pàgina: 3 de 4	

IMP-100 rev.: 01

ANÀLISI MICROSCÒPICA

Comptar 15-20 metafases. D'aquestes:
Analitzar 4 metafases
Cariotipar 4 metafases

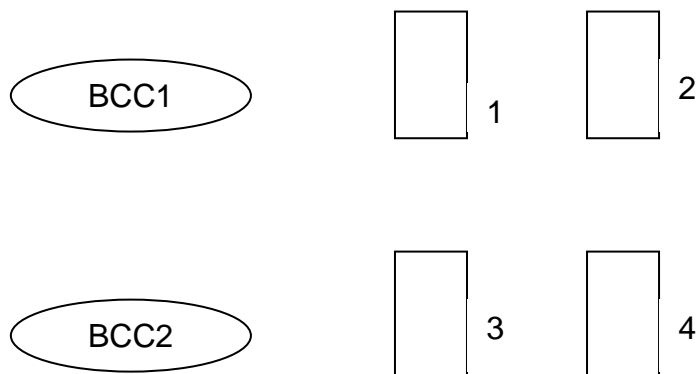
SORTIDES	Portaobjectes amb metafases espontànies del citotrofoblast de la vellositat.
-----------------	--


Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Medi RPMI 1640	2-8 °C	15 dies	5 UI (50 ul) benzilpenicil·lina Na+ 5 UI (50 ul) estreptomina
Benzilpenicil·lina Na+	2-8 °C	3 mesos	Reconstituir amb aigua per injecció
Estreptomina 1 g / 3 ml	2-8 °C	3 mesos	Reconstituir amb aigua per injecció
Colxicina	2-8 °C	3 mesos	Ve preparat com a "Colcemid ^R "
Solució hipotònica de citrat trisòdic dihidratat 1%	Temperatura ambient	3 mesos	1g / 100 ml aigua destil·lada
Solució fixadora	Preparar al moment	Ús extemporani	Àcid acètic / Metanol a parts 1/ 3
Àcid acètic 60%	Preparar al moment	Ús extemporani	6 ml HAcO + 4 ml H2O destil·lada
Pipetes Pasteur de vidre estèrils / Plaques de Petri estèrils / Agulles estèrils			
Safates de plàstic / Xeringues d'insulina / Encenedor Bunsen			
Estufa 37 °C / Estufa 60 °C o 90 °C / Estufa 37 °C/ 5% CO2 / 95% humitat			
Campana estèril de flux laminar			

DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

Document o Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Sembra, cultiu cel·lular llarg , processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6506	Àrea Genètica	Facultatiu àrea	-
Anàlisi del cariotip	IMP-128	Àrea Genètica	Facultatiu àrea	5 anys

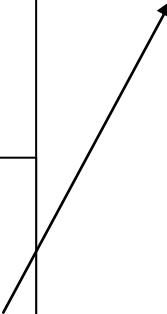
Annex 1: Enumeració de plaques i porta-objectes




 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular CURT, processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6505 _CARVC	26/05/08	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Edició del procediment específic					Pàgina: 4 de 4

IMP-100 rev.: 01

Annex 2: Identificació de la mostra i porta-objectes

	<p>Número de porta-objectes</p> 
<p>MesDiaNúmeroPetició-BCC1/2 Nom de qui processa la mostra</p> <p>Data del processat</p>	

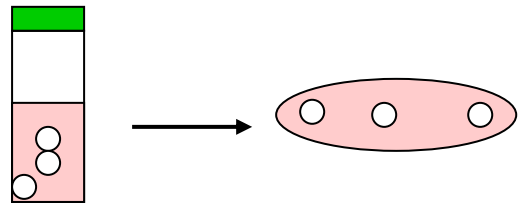
 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular llarg , processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6506 _CARvc	26/05/08	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Maria Obon Ferrer
Edició del procediment específic						Pàgina: 1 de 3

IMP-100 rev.: 01

OBJECTE	Descriure el procediment de tractament de la mostra, sembra, cultiu cel·lular llarg , processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip.
ENTRADES	Biòpsia corial en solució salina estèril o medi de cultiu RPMI 1640.
ACTIVITATS	

Segons cultiu llarg per digestió amb tripsina i col·lagenasa:

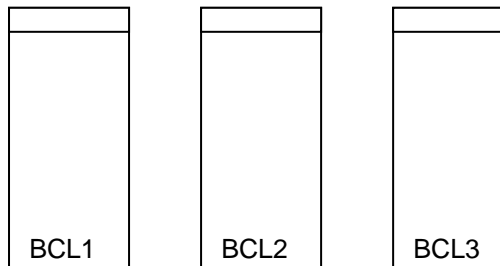
Desprejar el sobrenadant del tub i abocar la mostra de BC i medi de cultiu a una placa de Petri. Observar la mostra amb lupa per detectar si hi ha decídua materna. Fer 1-2 rentats de la mostra amb medi RPMI dins la placa de Petri.



Disgregar la mostra de BC amb ajuda de 2 agulles estèrils i retirar la decídua materna per aspiració amb pipeta Pasteur si cal.

Repartir la mostra de BC en:

- 1-2 plaques de Petri amb 3 ml de medi RPMI cada una per a BCC
- **1-2-3 tubs estèrils amb 3 ml de RPMI cada un per a BCL**
- 1 tubet amb 1 ml de medi RPMI (per a QF-PCR si cal)
- 1 tubet amb 1 ml de medi RPMI (per a diagnòstic molecular si cal)




Centrifugar els tubs amb mostra per a BCL 10'/1.500 rpm
Decantar el sobrenadant

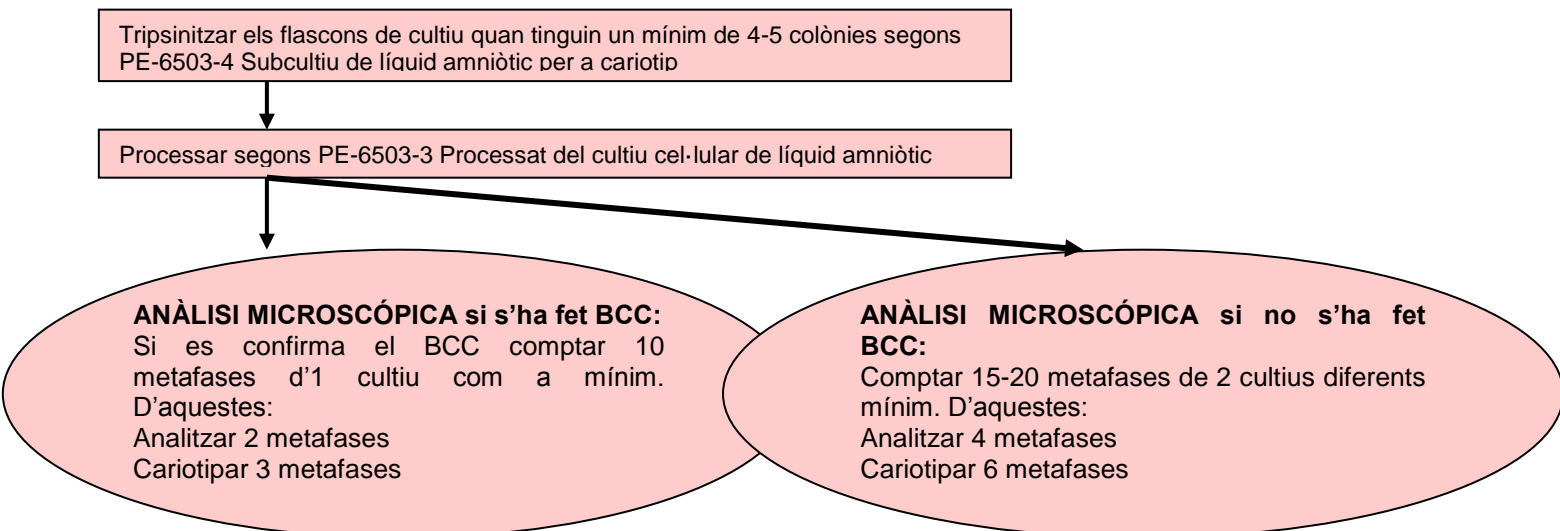
Afegir 1 pipeta Pasteur de **tripsina 1X** i incubar 30' a 37 °C
Disgregar la mostra mecànicament amb pipeta Pasteur
Centrifugar 10'/1.500 rpm
Decantar el sobrenadant

Afegir 1 ml **col·lagenasa** i incubar 30' a 37 °C
Centrifugar 10'/1.500 rpm
Decantar el sobrenadant

Afegir una pipeta Pasteur de medi de cultiu Chang
Disgregar la mostra mecànicament
Trasbassar tot el contingut de cada tub a un flascó de medi de cultiu

 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular llarg, processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6506 _CARvc	26/05/08	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Maria Obon Ferrer
Edició del procediment específic					Pàgina: 2 de 3	

IMP-100 rev.: 01




SORTIDES	Portaobjectes amb metafases fruit del cultiu cel·lular del mesèmquina de la vellositat
----------	--

Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Medi RPMI 1640	2-8 °C	15 dies	5 UI (50 ul) benzilpenicil·lina Na+ 5 UI (50 ul) estreptomina
Medi Chang D 50 mg	2-8 °C	15 dies	5 UI (50 ul) amfotericina B
Benzilpenicil·lina Na+	2-8 °C	3 mesos	Reconstituir amb aigua per injecció
Estreptomina 1g/3ml	2-8 °C	3 mesos	Reconstituir amb aigua per injecció
Amfotericina B	-20 °C	6 mesos	Reconstituir amb 10 ml d'aigua per injecció
Tripsina 1X	-20 °C	3 mesos	9 ml HBSS + 1ml tripsina 10X
Col·lagenasa IV (Sigma)	-20 °C	3 mesos	Diluir el vial de 100 mg en 100 ml PBS estèril Esterilitzar amb filtre de 0.22 micres de diàmetre de porus Fer-ne alíquotes d'1 ml i congelar-les

Pipetes Pasteur de vidre estèrils / Plaques de Petri estèrils / Agulles estèrils
Safates de plàstic / Xeringues d'insulina / Encenedor Bunsen
Estufa 37 °C / Estufa 60 °C o 90 °C / Estufa 37 °C/ 5% CO2 / 95% humitat
Campana estèril de flux laminar

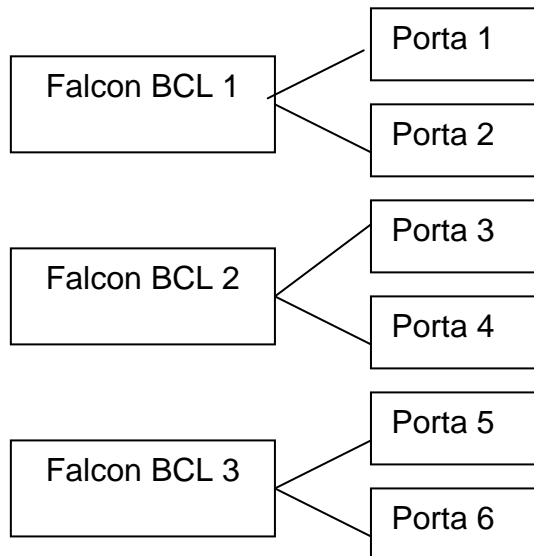
DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

Document o Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Sembra, cultiu cel·lular CURt, processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6505	Àrea Genètica	Facultatiu àrea	-
Anàlisi del cariotip	IMP-128	Àrea Genètica	Facultatiu àrea	5 anys

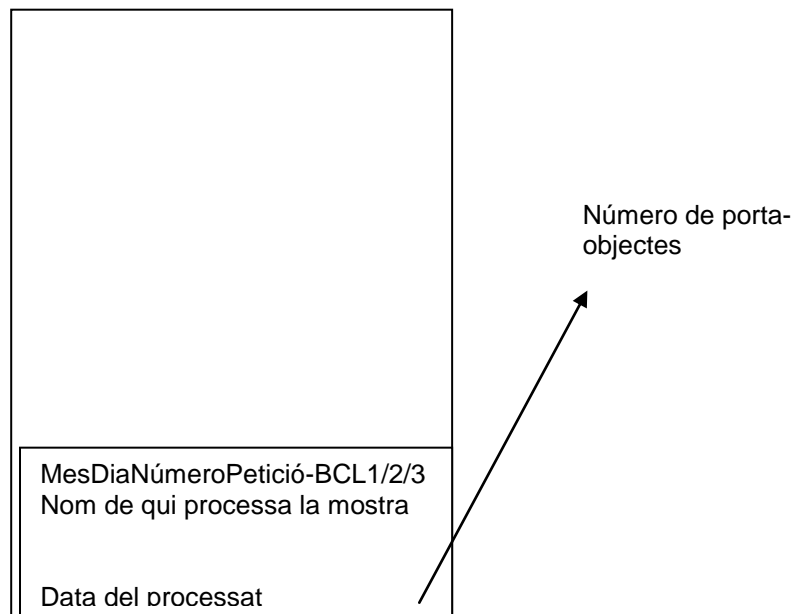
 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular llarg, processat i anàlisi de biòpsia corial per a cariotip	PE-6506 _CARvc	26/05/08	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Maria Obon Ferrer
	Edició del procediment específic					Pàgina: 3 de 3


IMP-100 rev.: 01

Annex 1: Enumeració dels flascons i dels porta-objectes



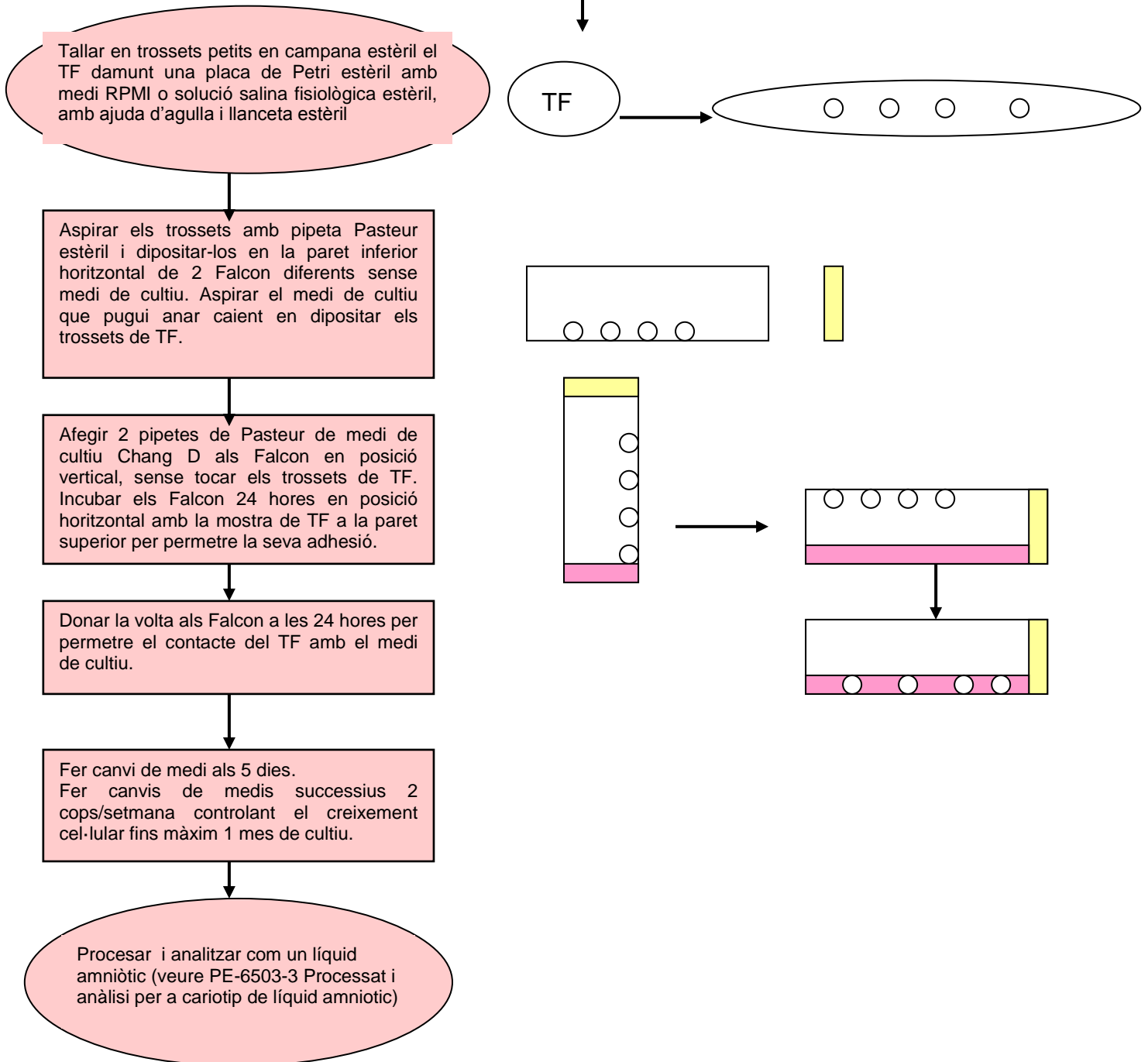
Annex 2: Identificació de la mostra i del porta-objectes



 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular llarg, processat i anàlisi de teixit fetal per a cariotip	PE-6504 CATEIX	03/10/07	02	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Variació formulació Chang D						Pàgina: 1 de 2


IMP-100 rev.: 01

OBJECTE	Descriure el procediment de tractament de la mostra, sembra, cultiu cel·lular, processat i anàlisi de teixit fetal (TF) per a cariotip.
ENTRADES	Teixit fetal (placenta, vellositat corial, pell, tendó d'aquiles, etc.) en solució salina estèril o medi de cultiu RPMI.
ACTIVITATS	



Si el teixit fetal és vellositat corial provinent d'un avortament diferit la mostra es tractarà com a tal segons PE-6505 Cariotip BC curt i PE-6506 Cariotip BC llarg.

Quan el facultatiu ho cregui convenient per a qualsevol mostra de TF es pot fer un cultiu addicional per tractament enzimàtic de la mostra segons PE-6506 Cariotip BC llarg, a més dels cultius per explants segons aquest procediment.

 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona "Doctor Josep Trueta" Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular llarg, processat i anàlisi de teixit fetal per a cariotip	PE-6504 CATEIX	03/10/07	02	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Variació formulació Chang D						Pàgina: 2 de 2


IMP-100 rev.: 01

SORTIDES	Informe del cariotip en TF
-----------------	----------------------------

Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Medi Chang D	Sense obrir a -20 °C En ús a 2-8 °C	15 dies	5 UI amfotericina B
Amfotericina 50 mg	Sense obrir a 2-8 °C En ús a -20 °C	3 mesos	Reconstituir amb 10 ml d'aigua per injecció
Medi RPMI	Sense obrir i en ús a 2-8 °C	15 dies	5 UI benzilpenicil·lina Na+ 5 UI estreptomina
Benzilpenicil·lina Na+	Sense obrir a temperatura ambient En ús a 4-8 °C	3 mesos	Reconstituir amb aigua per injecció
Estreptomina	Sense obrir a temperatura ambient En ús a 4-8 °C	3 mesos	Reconstituir amb aigua per injecció
Pipetes Pasteur estèrils			
Safates de plàstic			
Xeringues d'insulina			
Estufa 37 °C			
Encenedor Bunsen			
Estufa a 37 °C / 5% CO2 / 95% humitat			
Campana estèril de flux laminar			

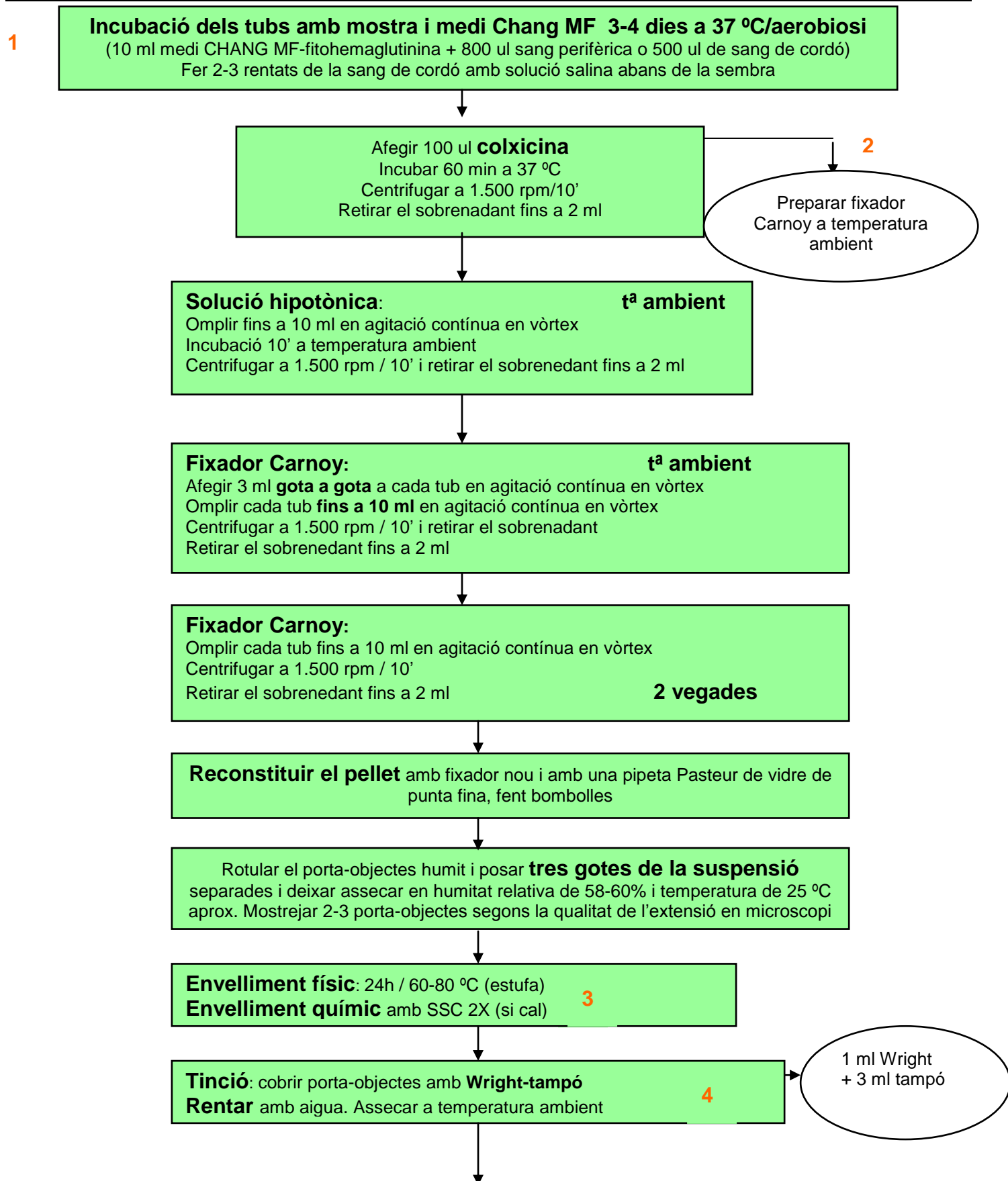
DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:


Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Sembra i cultiu cel·lular de líquid amniòtic, biòpsia corial i teixit fetal	IMP-127	Àrea Genètica	Facultatiu àrea	3 anys
Anàlisi del cariotip	IMP-128	Àrea Genètica	Facultatiu àrea	3 anys

	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular, processat i anàlisi de sang perifèrica i sang de cordó	PE-6502 SP PE-6507 SC	10/05/2008	03	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi ús t ^a hipotònic i fixador/Canvi temps hipotònic/Cariotip sang de cordó						Pàgina: 1 de 3

IMP-100 rev.: 01

OBJECTE	Descriure el procediment de cultiu i processat de sang perifèrica i sang de cordó
ENTRADES	Sang total-Heparina Li+
ACTIVITATS	



	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular, processat i anàlisi de sang perifèrica i sang de cordó	PE-6502 SP PE-6507 SC	10/05/2008	03	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi ús t ^a hipotònic i fixador/Canvi temps hipotònic/Cariotip sang de cordó					Pàgina: 2 de 3	

IMP-100 rev.: 01

Anàlisi microscòpica:
Comptar 20 metafases. D'aquestes:
Analitzar 4 metafases
Cariotipar 6 metafases

SORTIDES	Porta-objectes amb metafases llestos per ser analitzats
-----------------	---

Material fungible i equipament instrumental	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
1. Medi Chang MF - fitohemaglutinina	- 20 °C	3 mesos	100 ml medi Chang MF + 2,5 ml fitohemaglutinina → al·liquotar 10 ml de la mescla en tubs estèrils. Congelar.
Fitohemaglutinina	2-8 °C	-----	-----
Colxicina	2-8 °C	3 mesos	Llest per l'ús
Solució hipotònica	Temperatura ambient	3 mesos	2,796 g KCl i enrasar a 500 ml amb aigua destil·lada. Agitar 1h.
2. Fixador Carnoy	Preparació extemporània	-----	Metanol: Àcid acètic (3:1) Per exemple: 60mL metanol + 20 ml acètic
3. Solució envelliment químic SSC2X	2-8 °C	3 mesos	8,82 g citrat de trisodi dihidratat+17.572 g NaCl en 1 l d'aigua destil·lada. Agitar 1h.
Colorant Wright solució mare	Temperatura ambient	2 anys	2,5 g Wright (pols) i enrasar a 1l metanol → tapar paper alumini i 24h agitació / temperatura ambient → 3 dies / 37 °C → 24h agitació / temperatura ambient
Tampó tinció	Temperatura ambient	3 mesos	4,53g dihidrogen fosfat potassi + 5,938 g hidrogen fosfat de disodi dihidratat i enrasar amb 1 l d'aigua destil·lada.
4. Wright + Tampó tinció	Preparació extemporània	-----	1ml Wright + 3-4 ml tampó per cada porta-objectes

Pipetes Pasteur de plàstic de punta normal i pipetes Pasteur de vidre de punta fina


Porta-objectes

Tubs de centrífuga de plàstic estèrils

Campana estèril de flux laminar

Estufa 37 °C i 60 °C

Centrífuga

	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	Sembra, cultiu cel·lular, processat i anàlisi de sang perifèrica i sang de cordó	PE-6502 SP PE-6507 SC	10/05/2008	03	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Canvi ús t ^a hipotònic i fixador/Canvi temps hipotònic/Cariotip sang de cordó						Pàgina: 3 de 3

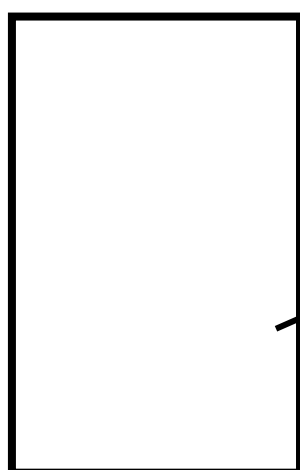
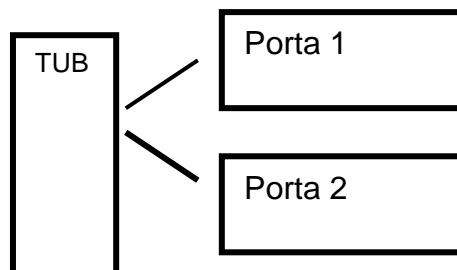
IMP-100 rev.: 01

ANNEXOS

Identificació de la mostra

Data i número de petició-SP

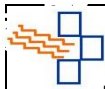
Identificació del porta-objectes



Número d'ordre del porta-objectes

DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

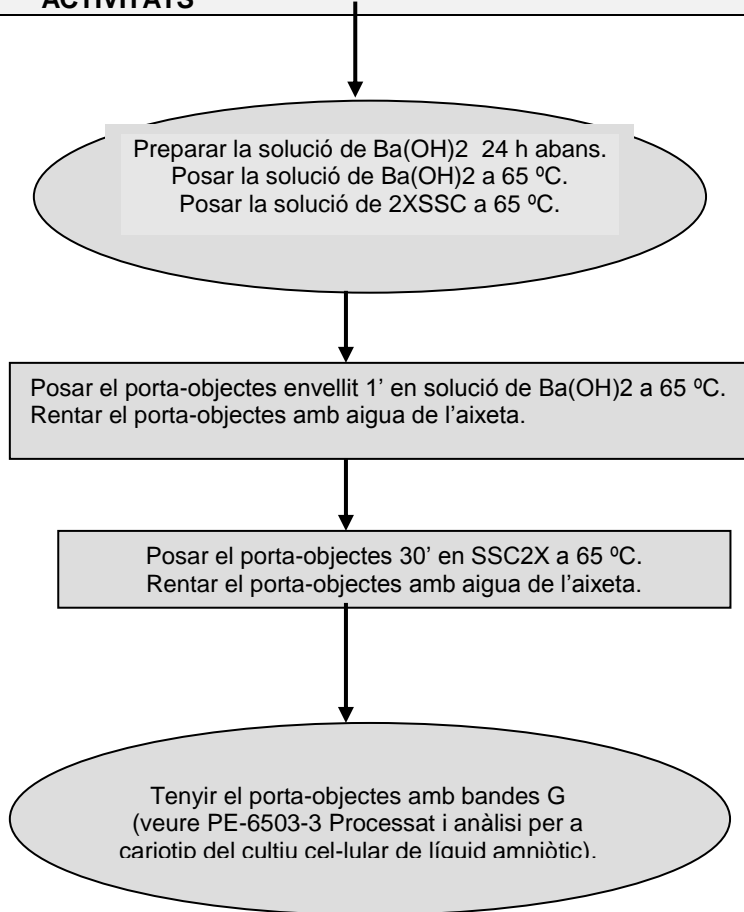
Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Anàlisi del cariotip	IMP-128	Àrea Genètica	Facultatiu responsable	3 anys



PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
Tinció de bandes C	PE-GE001	08/02/07	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Edició del procediment específic					Pàgina: 1 de 1

IMP-100 rev.: 01

OBJECTE	Descriure el procediment de tinció de bandes C per a la tinció d'heterocromatina constitutiva del cariotip
ENTRADES	Porta-objectes amb metafases envellides a 65 °C 24-48 hores
ACTIVITATS	

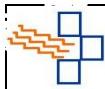


SORTIDES	Porta-objectes amb metafases amb l'heterocromatina constitutiva tenyida de fosc.
-----------------	--

Material fungible	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Solució Ba(OH) ₂	Extemporània	1 dia	2,5 g Ba(OH) ₂ + 50 ml aigua destil·lada. Mesclar amb imà 1 h. Deixar tota la nit a 37 °C.
2XSSC	Extemporània	1 dia	10 ml 20XSSC + 90 ml aigua destil·lada.
Cubetes Coplin			

DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:

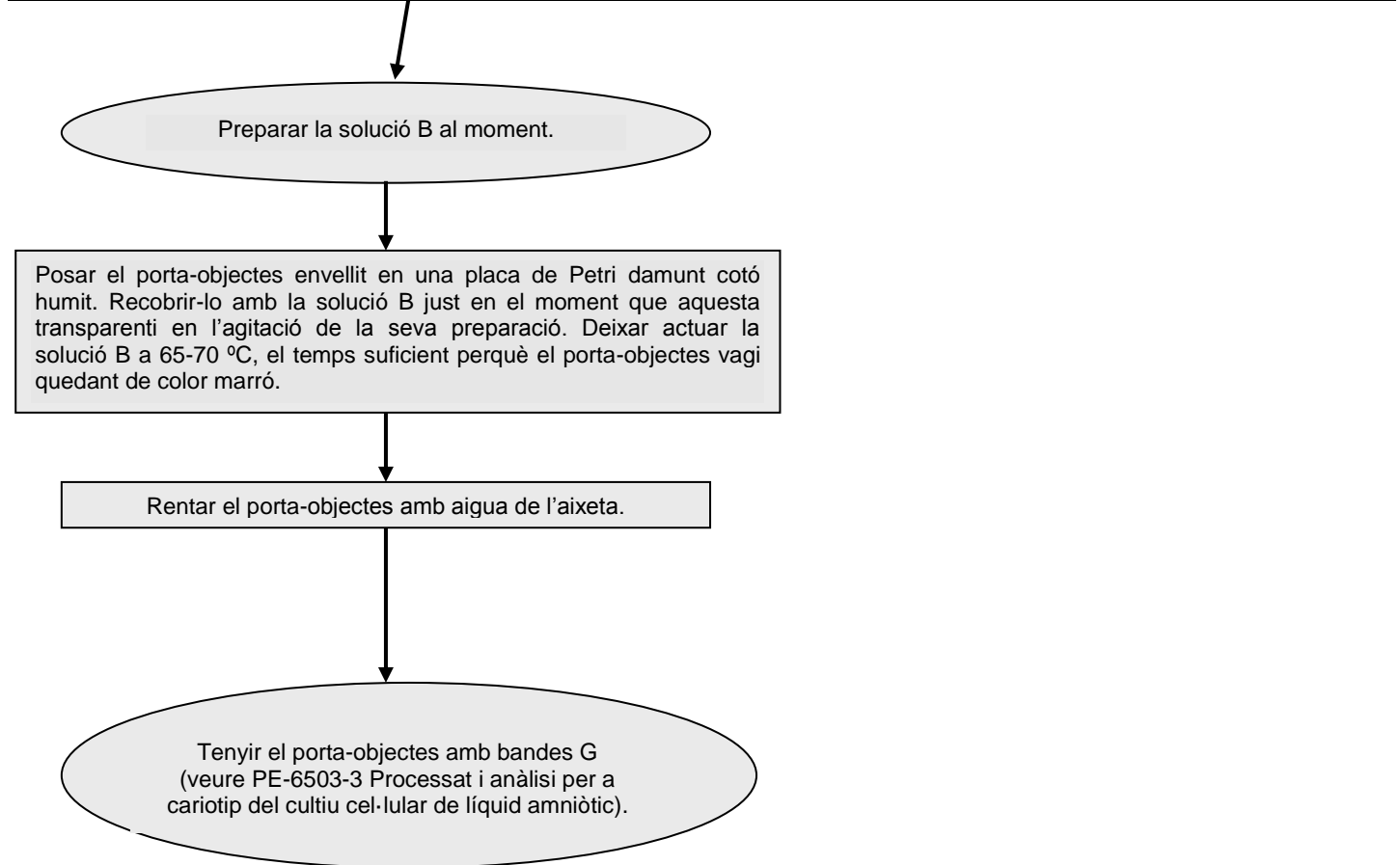
Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
No aplica	-	-	-	-



PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
Tinció de bandes NOR	PE-GE002	01/09/07	01	Coordinadora de Qualitat	Dra. Mercè Alsius Suñer
Edició del procediment específic					Pàgina: 1 de 1

IMP-100 rev.: 01

OBJECTE	Descriure el procediment de tinció de bandes NOR (regió organitzadora nucleolar) dels cromosomes acrocèntrics del cariotip
ENTRADES	Porta-objectes amb metafases envellides a 65 °C 24-48 h.
ACTIVITATS	




SORTIDES	Porta-objectes amb metafases amb els talls i satèl·lits de cromosomes acrocèntrics tenyits de fosc.
-----------------	---

Material fungible	Conservació	Estabilitat en ús	Preparació
Solució A	Temperatura ambient	3 mesos	100 ml aigua destil·lada 10 mg C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ ·2H ₂ O Afegir àcid fòrmic a l'1% fins assolir un pH 4,5
Solució B	Preparació extemporània	Pocs segons	1 ml Solució A 1,2 g AgNO ₃ Agitar fins que la solució sigui transparent

Placa de Petri, porta-objectes, i cotó fluix o paper de filtre

DOCUMENTS I REGISTRES ASSOCIATS:


Registre	Codi imprès	Lloc arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
No aplica	-	-	-	-

 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	IKAROS AUX-093	PE-GE01	08/11/2004	01	Dr. Carles Pascual Mostaza	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Maneig del programa informàtic IKAROS per a cariotipatge					Pàgina: 1 de 5

IMP-100 rev.: 01

ÍNDEX

1. OBJECTE
2. CAMP D'APLICACIÓ
3. RESPONSABILITATS
4. DESENVOLUPAMENT
5. ANNEXOS

 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	IKAROS AUX-093	PE-GE01	08/11/2004	01	Dr. Carles Pascual Mostaza	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Maneig del programa informàtic IKAROS per a cariotipatge					Pàgina: 2 de 5

IMP-100 rev.: 01

1. OBJECTE

L'objecte d'aquest document és descriure el maneig del programa IKAROS per a cariotipatge.

2. CAMP D'APLICACIÓ

Aplica a tot el personal de laboratori que duu a terme la determinació analítica del cariotip en sang perifèrica i líquid amniòtic.

3. RESPONSABILITATS

3.1 Cap de Servei: Gestiona la compra o préstec de l'equip informàtic amb la casa comercial corresponent.

3.2 Facultatiu d'Àrea: És responsable de la instauració del procediment analític en qüestió, així com de la seva gestió (correcte funcionament de l'equip, compra de material fungible, etc). Fa la validació facultativa dels resultats de les determinacions analítiques.

3.3 Personal tècnic: Duu a terme les determinacions analítiques a l'aparell segons el protocol de treball, i fa la validació tècnica.

4. DESENVOLUPAMENT

Connexió del sistema

Prémer el botó del microscopi AUX-093.

Prémer el botó del PC. L'ordinador s'inicialitza.

Clicar **Base de Dats** per entrar al programa de gestió de demogràfics de pacients. A través d'ell s'accedeix al programa Ikaros de cariotipatge.

Introduir els demogràfics d'un nou cas

Clicar la icona **Nuevo caso**.

Introduir el número de petició complet del laboratori seguit de -LA o -SP segons es tracti de l'estudi d'un líquid amniòtic o de sang perifèrica, a la finestra **Nº de muestra**.

Clicar **Entrada de Dats** per retornar a la pantalla de demogràfics de pacients.

Introduir Núm. d'història, Data d'entrada, Nom, Cognoms, Edat, Sexe, Metge sol·licitant, Servei i Centre.

Introduir a **Otros Dats** el Tipus de mostra (Líquid Amniòtic, Sang Perifèrica o Producte d'abort), Indicació i Setmanes de gestació.

Buscar un cas existent

Si està per informar

Clicar la icona **Lista Pendientes**.

Clicar la finestra de demogràfics de la línia del cas existent.

Clicar la ICONA **Cariotipo** per visualitzar les fotos del cas existent.

Teclejar el número d'identificació a la finestra **Caso** i clicar **OK**.

Si està informat

Clicar la icona **Buscar Caso**.

Teclejar el **número d'identificació** a la finestra **Nº de muestra** i **Enter**. Automàticament apareix el cas buscat en pantalla.


Clicar la ICONA **Cariotipo** per visualitzar les fotos del cas existent.

Teclejar el número d'identificació a la finestra **Caso** i clicar **OK**.

Captació d'imatges

Captació primària

Clicar la icona **Cariotipo**.

 Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta Laboratori Clínic ICS Girona	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	IKAROS AUX-093	PE-GE01	08/11/2004	01	Dr. Carles Pascual Mostaza	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Maneig del programa informàtic IKAROS per a cariotipatge					Pàgina: 3 de 5

IMP-100 rev.: 01

Teclejar el número d'identificació del cas nou o existent i prémer Enter. Automàticament apareix la pantalla de captació d'imatges.

Enfocar la imatge a 100X en immersió al microscopi òptic i clicar **Captura**.

Enfocar la imatge en pantalla i treure intensitat de llum del microscopi fins visualitzar la imatge enfocada, clara i sense color vermell.

Clicar el botó esquerre del ratolí per fixar-capturar la imatge.

Captura addicional (foto B)

Clicar **Captura addicional** en la imatge en què es vol fer l'addició.

Enfocar la imatge en pantalla i treure intensitat de llum del microscopi fins visualitzar la imatge enfocada, clara i sense color vermell.

Clicar el botó esquerre del ratolí per fixar-capturar la imatge.

Ajuntar una captació primària (foto A) amb una captació addicional (foto B)

Clicar 2 vegades **Campo de Imagen** (part inferior de la imatge).

Clicar **Enmarcar metafase** i amb el ratolí emmarcar el camp d'interès de la foto A amb la tecla esquerra del ratolí i confirmar clicant la tecla dreta del ratolí. Fer el mateix amb la foto B.

Clicar OK per retornar a la pantalla principal. Amb les fletxes de Campo de Imagen es visualitza la foto A o B.

Gestió d'imatges

Millora

Prémer **N**.

Prémer **F5**.

Correcció del fons

Clicar **Umbral de Objeto**.

Moure el ratolí a dreta o esquerra fins ajustar el fons i clicar la tecla dreta del ratolí per confirmar.

Emmarcar el camp d'interès

Clicar **Enmarcar metafase**.

Emmarcar la metafase amb la tecla esquerra del ratolí i confirmar clicant la tecla dreta del ratolí.

Separar-Retallar cromosomes

Clicar **Separar**.

Teclejar **A** per separar automàticament els cromosomes propers.

Anar clicant entre els cromosomes amb el botó esquerre del ratolí i confirmar amb el botó dret per separar de forma manual els cromosomes propers.

Prémer el botó dret del ratolí damunt una agrupació de cromosomes i seleccionar Separación automática de solapados o Separación de agrupamientos per separar els cromosomes.


Cariotipar

Clicar damunt la plantilla buida del cariotip de la part superior dreta de la pantalla. Automàticament salta la pantalla del cariotip i els cromosomes es col·loquen automàticament segons el patró intern del cariotipador.

Per canviar la posició d'un cromosoma, clicar damunt el cromosoma que s'ha de canviar i clicar damunt la posició nova que ha d'ocupar.

Per invertir un cromosoma, clicar de forma mantinguda el cromosoma amb el botó esquerre del ratolí.

Per rotar un cromosoma, assenyalar-lo amb el botó esquerre del ratolí, clicar el botó dret del ratolí, seleccionar Rotate X⁰ i moure el ratolí de forma circular. Confirmar prement el botó dret del ratolí.

 Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta Laboratori Clínic ICS Girona	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	IKAROS AUX-093	PE-GE01	08/11/2004	01	Dr. Carles Pascual Mostaza	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Maneig del programa informàtic IKAROS per a cariotipatge					Pàgina: 4 de 5

IMP-100 rev.: 01

Per netejar un cromosoma, assenyalar-lo amb el botó esquerre del ratolí, clicar Limpiar, netejar el contorn del cromosoma arrossegant el ratolí, i confirmar amb el botó dret del ratolí. Reconfirmar amb el botó dret del ratolí.

Per augmentar la mida dels cromosomes, clicar Ampliar.

Per reduir la mida dels cromosomes, clicar Reducir.

Per enfosquir o aclarar els cromosomes, clicar Contraste, moure el ratolí a dreta i esquerra i confirmar amb el botó dret del ratolí.

Elaboració i impressió d'informes

Informe de cariotip

Seleccionar la imatge de cariotip clicant **Editar i Copiar**.

Clicar la pestanya **Cariotipo** assegurant que s'està dins el cas que s'ha d'informar.

Clicar damunt les finestres de Cariotip, Diagnòstic Citogenètic, Comentaris i Firmat i seleccionar la opció que s'ha d'informar. Teclejar la data d'informe damunt la finestra Data.

Clicar la icona **Informes** i clicar la icona **Cariotipo Imagen**.

Clicar la icona **Insertar Imagen**. La imatge seleccionada s'inserta automàticament en l'informe elaborat.

Clicar la icona **Imprimir**. Clicar **Aceptar**.

Clicar la icona **Entrada de Datos** per retornar a la pantalla de demogràfics del pacient. Clicar **Informado** si es vol donar el cas per informat.

Informe d'Hibridació in Situ Fluorescent (FISH)

Clicar la pestanya **FISH** assegurant que s'està dins el cas que s'ha d'informar.

Clicar damunt les finestres de Sonda, Resultat, Comentaris i Firmat i seleccionar l'opció que s'ha d'informar. Teclejar la data d'informe damunt la finestra Data.

Clicar la icona **Informes** i clicar la icona **FISH Texto**.

Clicar la icona **Imprimir**. Clicar **Aceptar**.

Clicar la icona **Entrada de Datos** per retornar a la pantalla de demogràfics del pacient.

Còpia de seguretat de dades setmanal

Introduir un CD reenregistrable a la gravadora de CD.

Obrir el programa NERO i seguir els passos per a gravar tal com s'indica.

Gravar l'arxiu a C/Mis Datos/Base de Datos.

Buidar les fotos del cariotipador semestralment

Col·locar un **CD-RW** a la gravadora associada al cariotipador. Si no està formatejat automàticament apareixerà l'opció per fer-ho.

Minimitzar el programa Base de Datos i clicar 2 vegades damunt la icona **Archivar**.

Clicar 2 vegades la icona **Mis Datos**. Apareixen varies carpetes, cada una correspon a un any i a un mes (per exemple la carpeta 0508 correspon a les fotos del mes d'agost del 2005).

Clicar 1 vegada damunt la carpeta a copiar i clicant el botó dret del ratolí seleccionar **Copiar**.

Clicar **Atrás** a la part superior esquerra de la pantalla.


Seleccionar la icona **Unidad de CD** amb el botó esquerre del ratolí. Clicar el botó dret del ratolí i seleccionar **Pegar**. Automàticament la carpeta és copiada al CD-RW formatejat.

Buscar una foto eliminada del cariotipador i guardada en CD-RW

Insertar el CD-RW a la disquetera de CD.

Entrar al programa IKAROS i seleccionar Consulta a la finestra Base de Datos.

Teclejar el número d'identificació del cas que s'ha de buscar a la finestra Caso i clicar OK.

 <p>Institut Català de la Salut Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta Laboratori Clínic ICS Girona</p>	PROCEDIMENT	CODI	DATA	REV	APROVAT	PROPIETARI
	IKAROS AUX-093	PE-GE01	08/11/2004	01	Dr. Carles Pascual Mostaza	Dra. Mercè Alsius Suñer
	Maneig del programa informàtic IKAROS per a cariotipatge					Pàgina: 5 de 5

IMP-100 rev.: 01

5. ANNEXOS

Manual IKAROS, Sistema de Cariotipaje. Versión 5.0. Izasa. MetaSystems.