



Ministerul Sănătății  
Comisia de Obstetrică  
și Ginecologie



SOCIETATEA DE  
OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE  
DIN ROMANIA



Colegiul Medicilor din  
România

Comisia de Obstetrică  
și Ginecologie



**SRGM**  
Societatea Română  
de Genetica Medicală

# **Ghid pentru implementarea testelor prenatale non-invazive în cadrul screening-ului standard pentru anomalii cromozomiale**

Prezentul Ghid este realizat sub formă de consens al experților.

Ghidul a fost inițial elaborat de colectivul de autori de mai jos, prin consens.

Ghidul a fost supus discuțiilor și acceptării în boardul Societății de Obstetrică și Ginecologie din România (SOGR), în cadrul Reuniunii de Consens pentru validarea Ghidurilor Naționale de Obstetrică-Ginecologie din 29-30 Martie 2019, București, și în cadrul consiliului Societății Române de Genetică Medicală (SRGM).

**Autorii** care au elaborat prezentul Ghid:

Conferențiar Dr. Ioana Mihai (SRMG), Profesor Dr. Maria Puiu (SRMG), Profesor Dr. Eusebiu Vlad Gorduza (SRMG)

Profesor Dr. Daniel Mureșan (SOGR), Profesor Dr. Radu Vladareanu (SOGR), Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache (SOGR), Conferențiar Dr. Dominic Iliescu (SOGR)

Profesor Dr. Nicolae Suciu (Comisia OG a MS), Profesor Dr. Nicolae Cernea (Comisia OG a MS)

**Redactarea** Ghidului: Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache, Conferențiar Dr. Dominic Iliescu.

Ghidul poate fi consultat pe site-ul [www.sogr.ro](http://www.sogr.ro).

## ABREVIERI

|           |   |
|-----------|---|
| ADN       | Acid dezoxiribonucleic  |
| array-CGH | Hibridizarea genomică comparativă în rețea  |
| CVS       | Chorionic villus sampling (Biopsie de vilozități coriale)                                   |
| fβ-hCG    | Fracțiunea liberă a gonadotropinei corionice umane (free-beta-human chorionic gonadotropin) |
| PAPP-A    | Proteina plasmatică A asociată sarcinii (pregnancy-associated plasma protein A)             |
| SA        | Săptămâni de amenoree   |
| SOGR      | Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România   |
| SRMG      | Societatea Română de Genetică Medicală  |
| TPNI      | Testare prenatală non-invazivă  |

## 1 INTRODUCERE

În ultimii ani, apariția testelor de screening bazate pe testarea ADN-ului liber celular în sângele matern a lărgit spectrul testelor prenatale pentru trisomia 21 și alte aneuploidii. Testarea prenatală non-invazivă (TPNI) a fost încorporată rapid în programele de îngrijire prenatală, ceea ce a schimbat abordarea tipică a metodelor de screening și de diagnostic prenatal.

Deși tehnicile de TPNI sunt foarte eficiente, ele trebuie privite integrat, și în combinație cu celelalte modalități de screening. În contextul disponibilității din ce în ce mai mari a TPNI, rolul **examinării ecografice** trebuie subliniat în mod special.

Cele mai importante obiective ale tehnicilor de screening prenatal sunt: a oferi informații cu acuratețe cât mai bună părinților, a optimiza îngrijirea prenatală și a asigura un prognostic matern și neonatal cât mai bun.

Pentru a lua decizii corecte, pacientele trebuie informate de către personalul medical cu pregătire corespunzătoare, cu privire la:

- tabloul clinic al bolii/sindromului căruia i se adresează metoda de screening
- performanțele fiecărui test de screening
- metodele de diagnostic prenatal ce trebuie aplicate pentru confirmarea/infirmarya rezultatelor TPNI;
- opțiunile reproductive pe care le au gravidele în cazul confirmării prin diagnostic prenatal a unui rezultat pozitiv la TPNI.

Deciziile cu privire la tipul de testare/screening/diagnostic în perioada prenatală aparțin în totalitate cuplului de părinți, iar acestea trebuie respectate de către corpul medical.

## 2 RECOMANDĂRI

În perioada prenatală, fiecărei paciente i se va oferi examinarea ecografică la 11-13 săptămâni de amenoree (SA), conform recomandărilor Societății de Obstetrică și Ginecologie din România (SOGR) (Examinarea ecografică de screening pentru anomalii sarcină în trimestrul I). Indiferent dacă pacienta va fi supusă unui program convențional de screening pentru anomalii cromozomiale prin testul combinat (dublul test) sau nu.

La testul combinat încadrarea de risc se face pe baza vârstei materne, a valorii translucenței nuchale și a valorilor serice ale proteinei plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A - *pregnancy-associated plasma protein A*) și ale fracțiunii libere a gonadotropinei corionice umane (fβ-hCG – *free-beta-human chorionic gonadotropin*). Se recomandă evaluarea periodică a laboratoarelor care oferă măsurarea valorilor serice ale PAPP-A și ale fβ-hCG, de către Comisia de evaluare a calității în diagnosticul genetic din cadrul Ministerului Sănătății.

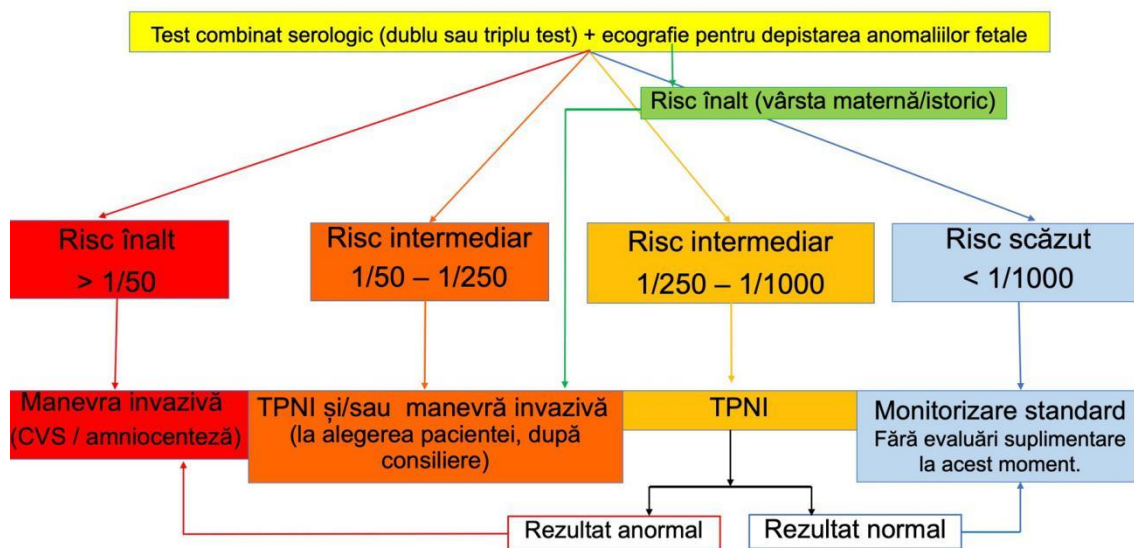
În perioada prenatală, fiecărei paciente i se va oferi examinarea ecografică în cel de-al doilea trimestru de sarcină, conform recomandărilor SOGR (Examinarea ecografică de screening pentru anomalii sarcină în trimestrul II), indiferent dacă pacienta a fost supusă unui program convențional de screening pentru anomalii cromozomiale (prin test combinat/triplu test) sau nu.

La triplul test încadrarea de risc se face pe baza vârstei materne, a parametrilor ecografici și a valorilor serice ale estriolului neconjugal, ale alfa-fetoproteinei și ale fβ-hCG.

Informarea cu privire la testarea genetică este esențială, și este recomandat să se desfășoare înaintea practicării oricărui tip de test de screening (examinare ecografică solitară, test combinat, triplu test, TPNI). Opțiunile trebuie explicate clar fiecărei paciente, și trebuie subliniate avantajele și dezavantajele fiecărei opțiuni, performanțele și limitele, ratele de detecție, ratele de rezultate fals-pozitive și fals-negative ale fiecărui test, ca și ratele de eșec ale testării. De asemenea, este nevoie și de o consiliere genetică posttestare în care gravidei (cuplului parental) să i se explice rezultatul obținut la testarea de screening și să se discute ce variante de diagnostic există în cazul unui rezultat anormal.

Pentru moment, cele două societăți profesionale (SOGR și SRGM) sprijină următoarea strategie de screening pentru anomalii cromozomiale în perioada prenatală (a se vedea mai jos algoritmul fluxului de lucru).

## Screening prenatal pentru trisomiile 21, 18,13 la femeile însărcinate - vârsta de gestație 11 – 19 spt+6 zile -



1. Pacientelor încadrate în grupul de risc **scăzut** pentru anomalii cromozomiale, cu risc calculat pentru trisomia 21 mai mic de 1/1.000, li se va oferi îngrijirea standard de sarcină, fără alte evaluări suplimentare dedicate detectării de aneuploidii. În situația în care la o examinare ecografică subsecventă se identifică markeri ecografici sugestivi pentru anomalii cromozomiale, pacientelor li se poate oferi ulterior testarea genetică a probelor biologice obținute prin manevră invazivă.
2. Pacientelor încadrate în grupul de risc **înalt** pentru anomalii cromozomiale cu risc calculat pentru trisomiile autosomale 21, 18, 13 de peste 1/50, li se recomandă manevra invazivă sau TPNI, fără a exclude efectuarea ulterioară a manevrei invazive. Manevra invazivă este prima opțiune și efectuarea ei se realizează de către medicul din specialitatea obstetrică-ginecologie care deține supraspecializarea în medicina materno-fetală. Tipul manevrei invazive efectuate în scop diagnostic este condiționat de vârsta sarcinii: biopsia de vilozități cororiale (la 11-13 SA), respectiv amniocenteza (la 16-20 SA).  
**Rațiunea recomandării:** la acest grup de paciente, TPNI nu se poate substitui manevrei invazive, urmată de aplicarea unei metode de diagnostic cromozomial, având în vedere că în doar în aproximativ 70% dintre cazurile cu anomalii cromozomiale este prezentă una din cele 3 trisomii menționate anterior. În plus, în anumite cazuri, analiza cromozomială este insuficientă, fiind necesară utilizarea tehnicilor de citogenetică moleculară (exemplu: array-CGH - hibridizarea genomică comparativă în rețea) ce pot aduce informații adiționale cu relevanță clinică.
3. **TPNI va fi oferită tuturor pacientelor din grupa de risc intermediar cu risc calculat pentru trisomiile autosomale 21, 18, 13 cuprins între 1/50 și 1/1.000.**  
Pacientelor din **grupa de risc intermediar cu risc calculat între 1/50 și 1/250** li se va oferi suplimentar și manevra invazivă, indiferent de rezultatul TPNI. Pacientele din această grupă de risc vor fi consiliate genetic extensiv, și vor avea libertatea de a alege una din următoarele opțiuni: doar TPNI, manevra invazivă direct, sau manevra invazivă consecutivă TPNI.
4. O altă categorie de paciente vor avea statutul de grupă de risc înalt prin vârstă și prin istoric: pacientele care au la data testării 38 de ani, sau peste această vârstă, precum și cele care au istoric de cel puțin o sarcină cu aneuploidie cromozomială (trisomie 21, 13, 18 sau monosomie X dovedită cu documentație medicală). În această categorie se poate oferi, **după** practicarea examinării ecografice la 11 – 13 SA, fie direct manevra invazivă, fie manevra invazivă după TPNI.  
Pentru moment, TPNI nu va fi oferită ca primă linie de screening pentru anomalii cromozomiale în perioada prenatală. Această strategie este în acord cu cea mai mare parte a ghidurilor în vigoare, care recomandă screening bazat pe TPNI doar în grupurile populaționale cu risc crescut. Există posibilitatea ca TPNI să devină prima linie de screening în viitor, când vor fi publicate alte date care să sprijine această abordare, și când costurile tehnicii vor scădea.

### 3 PRECIZĂRI

- TPNI nu este un test de diagnostic, și ca urmare, se recomandă confirmarea anomaliilor cromozomiale prin testarea genetică diagnostică a probelor biologice obținute prin manevre invazive în toate cazurile în care se obține un rezultat anormal la TPNI.
- Nu este permisă oferirea avortului medical/terapeutic în baza rezultatelor anormale ale TPNI, luat ca parametru izolat de decizie a managementului sarcinii.
- Performanțele TPNI nu au fost evaluate suficient în grupurile populaționale cu risc scăzut. Cel mai probabil, valoarea predictivă pozitivă a acestuia este mai scăzută în grupurile populaționale cu risc scăzut decât în cele cu risc înalt.
- Nu se recomandă practicarea testelor de screening convenționale (test combinat/triplu test) la pacientele la care s-a practicat screening bazat pe TPNI.
- În situația în care consecutiv TPNI este detectată ecografic o anomalie congenitală fetală gravă, pacientei i se poate oferi manevra invazivă, urmată de testarea cromozomială prin cariotip convențional cu marcaj de tip tip G sau R, respectiv cariotip molecular prin array-CGH, indiferent de rezultatul TPNI, de grupa de risc în care a fost încadrată sarcina la testele de screening convenționale și de vârsta de gestație (până la 20 SA).
- În prezentul ghid se recomandă testarea numai pentru aneuploidiile autosomale 21, 18, 13, cu evitarea oferirii informațiilor cu privire la aneuploidii ale cromozomilor sexuali (singura excepție fiind identificarea unei monosomii X în condiții de hygroma chistică sau hidrops fetalis).
- Nu se recomandă utilizarea TPNI pentru alte sindroame cromozomiale (testele disponibile în prezent permit detecția și a aneuploidiilor cromozomilor sexuali, a trisomiilor 9, 16, 22, precum și a diverse microdeleții sau microduplicații).
  - **Rațiunea recomandării:** acestea au rate mai mari de rezultate fals-pozitive și de eșec al testării.
- În cazul eșecului testării la folosirea TPNI trebuie să i se explice pacientei alternativele disponibile și faptul că situația se corelează cu un risc crescut de aneuploidii.
- În cazurile rare de discordanță între cele două teste cu performanțe înalte (rezultat anormal al TPNI și rezultat normal la examinarea ecografică) se recomandă practicarea amniocentezei, nu a biopsiei de vilozități coriale.
  - **Rațiunea recomandării:** analiza cromozomială efectuată după biopsia de vilozități coriale poate evidenția un mozaic cromozomial limitat la placentă, situație în care anomalia cromozomială este prezentă doar în țesutul placentar, în timp ce fătul are o formulă cromozomială normală. O astfel de discordanță este exclusă la examinarea cromozomială postamniocenteză, fiindcă amniocitele sunt celule fetale.
- Nu se recomandă oferirea TPNI înainte de 12 SA.
  - **Rațiunea recomandării:** la vârste mici de sarcină fracția fetală suboptimală este mai frecvent întâlnită, iar ecografia genetică și de morfologie de la finalul trimestrului întâi poate reprezenta *per se* rațiunea schimbării radicale a managementului în sarcină (sarcină gemelară, oprire în evoluție, anomalii structurale majore care asociază cariotip normal etc).
- Rezultatul TPNI va fi interpretat individual, în relație cu riscul a-priori al pacientei respective, și în relație cu fracția fetală furnizată pe buletin (documentul rezultatului testării).
- Dacă fracția fetală are o valoare mai mică decât 4% se recomandă ca TPNI să fie considerat „neinterpretabil” sau „neconcludent”, și să fie repetat. În cazul în care cel de-al doilea TPNI duce la obținerea unei fracții fetale sub această valoare prag se va considera eșec al TPNI și se va oferi manevra invazivă.
- Consultația pre-TPNI este obligatorie în vederea identificării eventualelor cazuri în care sunt necesare și alte teste genetice prenatale (exemplu: în situația unui istoric familial pozitiv pentru boli monogenice).
- Rezultatele TPNI trebuie evaluate cu precauție în următoarele situații:
  - sarcinile gemelare sau “sindromul geamănului dispărut” (vanishing twin);
  - femeia însărcinată a avut (sau are) cancer;
  - femeia a avut recent un tratament cu heparină sau i s-a efectuat o transfuzie sangvină;
  - pacienta a efectuat imunoterapie, transplant cu celule stem sau transplant de organ.
- Este obligatorie obținerea consimțământului informat al pacientei anterior recoltării probei pentru TPNI.
- Este obligatorie acreditarea specială pentru TPNI a laboratoarelor genetice care oferă testul.
- Este obligatorie evaluarea periodică a laboratoarelor genetice care oferă TPNI de către Comisia de evaluare a calității în diagnosticul genetic din cadrul Ministerului Sănătății.

## 4 BIBLIOGRAFIE

1. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N, on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 815–816.
2. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N, on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 122–123.
3. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale. Synthèse de l'argumentaire et recommandations. Validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en avril 2017
4. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
5. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.
6. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A: Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.
7. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):249-66.
8. Ghidurile de bună practică pentru TPNI și gestionarea rezultatelor pozitive identificate incidental. Ghiduri elaborate de Comitetul pentru Screening și Diagnostic Prenatal al Societății Belgiene de Genetică Umană (BeSHG) aprobat de Colegiul specialiștilor în Genetică Medicală (<http://www.beshg.be>)