



Roche

## Aspectos esenciales en la detección del Síndrome de Down

 8 min.



El síndrome de Down, conocido también como trisomía 21, es un trastorno genético que se debe a la presencia de una copia adicional de todo o parte del material genético del cromosoma 21. En este artículo se presentan métodos invasivos de detección y marcadores serológicos que acompañan para el diagnóstico de este Síndrome.



Roche



[www.roche-diagnostics.com.ar](http://www.roche-diagnostics.com.ar)



El síndrome de Down, conocido también como trisomía 21, es un trastorno genético que se debe a la presencia de una copia adicional de todo o parte del material genético del cromosoma 21. (1)

El exigente objetivo de la detección prenatal del síndrome de Down es obtener una tasa de detección (TD) elevada y una tasa de falsos positivos (TFP) baja. Idealmente, como en una evaluación de diagnóstico, todos los fetos afectados serían detectados (= TD del 100%) y la prueba de todos los que no presentan el síndrome de Down sería negativa (= TFP del 0%).

El síndrome de Down se asocia con un conjunto de características físicas distintivas: esterilidad, hipotonía muscular, mayor riesgo de enfermedades congénitas y problemas en las capacidades cognitivas,

asociados con formas leves o moderadas de retraso mental. Además, el trastorno se relaciona con una serie de malformaciones congénitas estructurales. Cerca de la mitad de los niños con síndrome de Down nacen con un defecto cardíaco y alrededor del 11% muestra problemas gastrointestinales, como atresia esofágica o duodenal. Los individuos afectados también tienen mayor riesgo de presentar leucemia, trastornos tiroideos, epilepsia o enfermedad de Alzheimer.

La prevalencia del síndrome de Down al nacimiento aumenta con la edad de la madre. El riesgo de que el niño presente el trastorno es de 1 en 1250 para mujeres menores de 25 años y aumenta a ~1 en 13 a los 49 años.

**Dr. STAMBOULIAN** 

Laboratorio de Análisis Clínicos

Calidad orientada al resultado.

Bacteriología  
Biología Molecular  
Citometría de flujo

Endocrinología  
Hematología y Hemostasia  
Inmunoserología

Marcadores Tumorales  
Micobacterias  
Micología

Parasitología  
Química Clínica  
Virología

**Planta de Procesamiento Modelo**

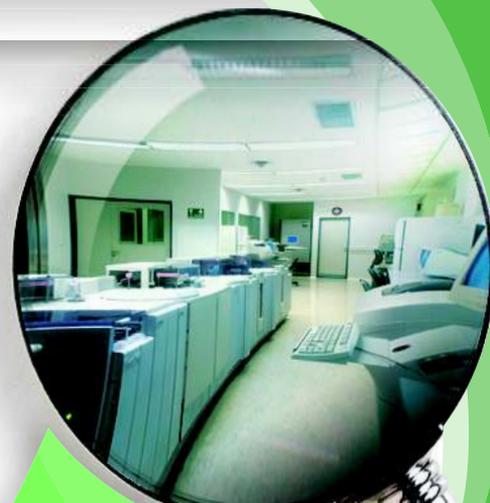
Av. Scalabrini Ortiz 676 - CABA

**Dpto. Comercial Laboratorio:**

Tel: +(54) 11 4858-7061/2/3 - fax: 4858-7064

E-mail: [infolab@cei.com.ar](mailto:infolab@cei.com.ar)

Web site: [www.drstambouliau.com.ar](http://www.drstambouliau.com.ar)



## Diagnóstico — Procedimientos invasivos

El diagnóstico prenatal de los defectos cromosómicos del síndrome de Down solía implicar procedimientos de evaluación invasivos, como la amniocentesis (Ver Figura 1) y la muestra de vellosidades coriónicas. (5) El objetivo de ambos métodos es obtener tejido o células de origen fetal, sin extraer ningún tejido del feto mismo. El material de la muestra es propagado en cultivos de células para su subsiguiente cariotipificación y/o es analizado mediante métodos moleculares más rápidos, como amnio-PCR o hibridación fluorescente in situ (FISH). (6,7)



Figura 1: Amniocentesis (abdominal) según [www.lpch.org](http://www.lpch.org)



Históricamente, la edad materna de 35 años o más en el momento del parto se utilizó para identificar a mujeres con mayor riesgo de tener un niño con síndrome de Down. Antes, solo a estas mujeres se les hubiese ofrecido asesoramiento genético y amniocentesis o muestra de vellosidades coriónicas (MVC).

Aunque los procedimientos proporcionan una tasa de detección cercana al 100%, casi sin ningún falso positivo, su carácter invasivo constituye un problema importante debido a la inducción de la pérdida del feto.

Screening para la detección del síndrome de Down

Para identificar a las mujeres con mayor riesgo, se utiliza una prueba de screening inicial. Sólo las mujeres con



	MVC	Amniocentesis
Momento del embarazo	De la semana 11 a la 13	De la semana 14 a la 20 aprox.
Procedimiento de toma de muestra	Se extrae una muestra de vellosidad coriónica de la placenta en desarrollo ya sea en forma transabdominal o transcervical. El procedimiento se monitorea por ecografía.	Se obtiene líquido amniótico insertando una aguja en el útero a través de la pared abdominal. El procedimiento se monitorea por ecografía (véase la Fig. 1).
Riesgo de aborto espontáneo	-0,5–1,5%	-0,3–1%

puntaje positivo en el screening se someten luego a la opción de diagnóstico invasiva, donde se recomienda amniocentesis o MVC. Además de que se reduce el costo global, de esta manera, una cantidad considerablemente mayor de mujeres pueden ser evaluadas, lo que lleva a que aumente la seguridad para la madre y el feto.

Marcadores para la detección del síndrome de Down



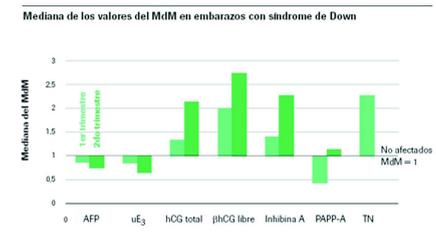
AFP	-fetoproteína
uE3	estradiol no conjugado (unconjugated estriol)
hCG total	gonadotropina coriónica humana total (total human chorionic gonadotropin)
hCG libre	subunidad libre de hCG
DIA	inhibina dimérica A (dimeric inhibin-A)
PAPP-A	proteína plasmática A asociada con el embarazo (pregnancy associated plasma protein A)
TN	determinación de la translucencia nucal por ecografía

La mediana de la concentración de la mayoría de los marcadores de detección cambia notablemente con la edad gestacional. Sobre esta base, la concentración de cada marcador se expresa como múltiplo de la mediana (MdM) para los embarazos no afectados de una determinada edad gestacional. La Figura 2 muestra cómo cambia el valor del MdM de cada marcador en embarazos con síndrome de Down, según el momento en que se to-

ma la muestra.



Figura 2: Mediana de los valores de MdM en embarazos con síndrome de Down en el primero (semana 11 de gestación) y en el segundo trimestre (semana 14 a 20). Todos los marcadores sin edad gestacional.



Por ejemplo, la mediana de la concentración de PAPP-A disminuye casi dos tercios en el primer trimestre de embarazos afectados, mientras que los niveles de PAPP-A en el segundo trimestre son iguales a los de los embarazos no afectados (MoM = 1,1). (8)

Por lo tanto, la PAPP-A permite la detección sólo en el primer trimestre.

En las pruebas prenatales de detección del síndrome de Down, se evaluaron diferentes combinaciones de múltiples marcadores séricos y ecográficos.

Si bien la detección en el primer trimestre es altamente efectiva, la combinación de determinaciones del primer y el segundo trimestre llevan a que las tasas de detección sean más altas y las de falsos positivos más bajas.

Para la detección integrada, se



## La vida es más fácil cuando tenemos en quién confiar.

A la hora de prevenir, detectar y monitorear enfermedades se requieren resultados en los que se pueda confiar y... "rápidamente".

Roche pone a su disposición la más amplia gama de productos y servicios. Los innovadores productos de la línea Cobas lo ayudarán en el diagnóstico y el seguimiento ofreciéndole las mejores soluciones. Porque la vida necesita respuestas.



Productos Roche S.A.Q. e I.  
División Diagnóstica  
Rawson 3150 - Ricardo Rojas  
Tigre - Buenos Aires

**cobas**<sup>®</sup>

*Life needs answers*

combinan los resultados de los dos trimestres pero con la desventaja significativa de que el momento de la segunda prueba excluye la confirmación subsiguiente por MVC invasiva.

En las pruebas secuenciales graduales, se ofrece MVC o amniocentesis a mujeres en las que en el primer trimestre se identificó un resultado superior al valor límite especificado. A las mujeres cuyo resultado de la prueba es inferior al valor límite especificado, se les propone realizar la detección en el segundo trimestre. En el segundo trimestre, el riesgo final se calcula a partir de todos los marcadores.

La prueba secuencial contingente también se basa en los resultados de la detección en el primer trimestre. Las mujeres son clasificadas en tres categorías de riesgo: alto, intermedio y bajo. Al grupo de riesgo alto se le ofrece MVC o amniocentesis mientras que el de riesgo bajo es tranquilizado y no es sometido a las pruebas de detección del segundo trimestre. Éstas se ofrecen, sin embargo, al grupo de riesgo intermedio. El riesgo final se calcula a partir de todos los marcadores.



Tabla: Pruebas de detección del síndrome de Down y tasas de detección (al 5% de TFP) (10)

Prueba de detección	Tasa de detección (TD), %
Primer trimestre (determinada al cumplir las 10-13 semanas)*	
Determinación de TN	64-70
Determinación de TN, PAPP-A, hCG libre	82-87
Segundo trimestre (determinada al cumplir las 14-20 semanas)*	
Prueba triple (AFP, hCG, uE3)	69
Prueba cuádruple (AFP, hCG, uE3, inhibina A)	81
Primer y segundo trimestre (determinadas al finalizar las 11-13 y las 15-17 semanas)*	
Integrada (TN, PAPP-A, prueba cuádruple)	94-96
Prueba sérica integrada (PAPP-A, prueba cuádruple)	85-88

Secuencial gradual	95
Secuencial contingente	88-94

\* edad gestacional (semanas de embarazo cumplidas)

Translucencia nucal - un componente fundamental de la evaluación del riesgo

En la detección del síndrome de Down en el primer trimestre, la evidencia de que al combinar el examen de translucencia nucal (TN) con los marcadores séricos (véase más abajo) se obtenían tasas de detección más altas constituyó un avance significativo. (11-16)



Figura 3



La translucencia nucal (TN) es un marcador ecográfico establecido del primer trimestre. (11, 17, 18) El examen se realiza entre la semana 11 y 13 de gestación para evaluar la cantidad de líquido acumulado alrededor del cuello del feto. (8) Esto se logra midiendo el ancho del espacio lleno de líquido entre la piel y la columna cervical del feto. Cuando la TN supera los valores normales, el riesgo de anomalía, incluida la asociada con el síndrome de Down, es relativamente alto.

Varios estudios (28, 32) han evaluado los resultados de diversas combinaciones de marcadores para la detección en el primero y en el segundo trimestre.

La PAPP-A y la hCG libre se evaluaron como marcadores para utilizar en combinación con las determinaciones de TN del primer trimestre. La AFP, la hCG total, el uE3 y la inhibina A se analizaron en las combinaciones triples o cuádruples de

marcadores de detección en el segundo trimestre (de 15 a 18 semanas).

Detección en el primer trimestre del embarazo:

Varios estudios multicéntricos grandes (11, 13, 16) mostraron que la combinación de la determinación de la translucencia nucal, los marcadores séricos (PAPP-A y la hCG) y la edad materna (evaluación sérica integrada) es una opción de detección efectiva en el primer trimestre del embarazo. Asociaciones como la Fundación de Medicina Fetal (FMF), el Colegio estadounidense de obstetras y ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) y las pautas para la práctica clínica de la Sociedad de obstetras y ginecólogos de Canadá (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC) recomiendan la evaluación sérica integrada en el primer trimestre como prueba efectiva para la detección del síndrome de Down. (33, 34)

Marcadores de Roche para la detección del síndrome de Down

Los inmunoensayos de PAPP-A y hCG para la detección en el primer trimestre se encuentran disponibles a través de Roche y requieren que las muestras séricas se tomen en la semana 10-13 de gestación. Luego se puede calcular el riesgo específico del paciente, junto con los resultados de la determinación de TN, a partir del programa SsdwLab del paquete de software SBP. A las mujeres en las que se identificó riesgo de que el feto esté afectado por el síndrome de Down, se les puede ofrecer asesoramiento genético inmediato y muestra de las vellosidades coriónicas (MVC). Ésta se requiere para diagnosticar o excluir las aberraciones cromosómicas y se puede realizar durante la semana 11-13 de gestación.

Para la detección del síndrome de Down en el segundo trimestre, Roche proporciona los inmunoensayos de AFP y hCG+. En este trimestre, las muestras se toman en la semana 14-20 de gestación. Los

inmunoensayos de AFP y hCG+ se combinan con la edad materna para evaluar el riesgo específico de síndrome de Down del feto. De la misma manera que en el primer trimestre del embarazo, el riesgo individual de que el feto esté afectado por el síndrome de Down también se puede calcular mediante un software SsdwLab.

Software SsdwLab para evaluar el riesgo

Sobre la base de las herramientas actualizadas de programación visual, el paquete de software SsdwLab de SBP Soft España, se puede utilizar con Windows 2000, XP y sistemas operativos posteriores. La última versión, el SsdwLab 5.0 permite utilizar en forma simultánea hasta 10 marcadores bioquímicos y/o ecográficos con distribución de Gauss conocida, y hasta 15 marcadores con cocientes de probabilidad para trisomía 21 positivos y negativos conocidos. SsdwLab 5.0 estima el riesgo individual de trisomía 21 para cada uno de los marcadores (combinados con la edad materna) y para las diferentes combinaciones de marcadores de cualquier tipo definidos en los perfiles de detección que el usuario puede adquirir.



## Bibliografía

- 1 Mutton, D., Alberman, E. & Hook, E. B. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down's Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. *J. Med. Genet.* 33, 387-394 (1996)
- 5 Evans, M. I. & Wapner, R. J. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. *Semin. Perinatol.* 29, 215-218 (2005)
- 6 Levett, L. J., Liddle, S. & Meredith, R. A largescale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 17, 115-118 (2001)
- 6 Caine, A., Maltby, A. E., Parkin, C.A., Waters, J. J. & Crolla, J. A. Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment. *Lancet* 366, 123-128 (2005)
- 7 Tabor, A. et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1, 1287-1293 (1986)
- 8 Nicolaides, K. H. The 11th and 13+6 weeks scan. Fetal Medicine Foundation, London 2004 (2007)
- 10 Malone, F. D. et al. First-trimester or secondtrimesterscreening, or both, for Down's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 353, 2001-2011 (2005)
- 11 Wapner, R. et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N. Engl. J. Med.* 349, 1405-1413 (2003)
- 12 Krantz, D. A. et al. First-trimester Down's syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet. Gynecol.* 96, 207-213 (2000)
- 13 Bindra, R., Heath, V., Liao, A., Spencer, K. & Nicolaides, K. H. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 20, 219-225 (2002)
- 16 Schuchter, K. et al. The first trimester 'combined test' for the detection of Down's syndrome pregnancies in 4939 unselected

- pregnancies. *Prenat. Diagn.* 22, 211-215 (2002)
- 18 Wald, N. J. & Hackshaw, A. K. Advances in antenatal screening for Down's syndrome. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 14, 563-580 (2000)
- 19 Borrell, A. et al. First-trimester screening for Down's syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat. Diagn.* 25, 901-905 (2005)
- 20 Faiola, S., Tsoi, E., Huggon, I. C., Allan, L. D. & Nicolaides, K. H. Likelihood ratio for trisomy 28 Nicolaides, K. H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191, 45-67 (2004)
- 29 Wapner, R. J. First trimester screening: the BUN study. *Semin. Perinatol.* 29, 236-239 (2005)
- 30 Nicolaides, K. H., Spencer, K., Avgidou, K., Faiola, S. & Falcon, O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage firsttrimester screening. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 25, 221-226 (2005)
- 31 Wald, N. J., Rodeck, C., Hackshaw, A. K. & Rudnicka, A. SURUSS in perspective. *Semin. Perinatol.* 29, 225-235 (2005)
- 32 Malone, F. D. et al. First-trimester or secondtrimester screening, or both, for Down's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 353, 2001-2011 (2005)
- 33 Screening for fetal chromosomal abnormalities. *ACOG Practice Bulletin No. 77*, *Obstet. Gynecol.* 109, 217-227 (2007)
- 34 Prenatal Screening for total aneuploidy. *SOCG Clinical Practice Guideline 187*, 146-161 (2007)

## Simposio de Medicina Genómica y Farmacología GENESIS -MANLAB presentará el INFINITI, único equipo con tecnología de microarrays diseñado para Diagnóstico



Este año, Génesis-MANLAB, liderando el camino hacia una Medicina Personalizada, incorpora un nuevo equipo de Autogenomics.

Por eso, queremos anunciarles, que en abril de 2010 se hará un "Simposio de Medicina Personalizada y Farmacogenética" donde se presentarán las bases teóricas de esta disciplina y su aplicación en las distintas áreas de la farmacología. También, se hará una presentación de esta tecnología innovadora en el campo de la Medicina Personalizada.

En dicho Simposio, contaremos con la presencia de oradores extranjeros con amplia experiencia en esta área de la medicina.