

# ESTUDO RETROSPECTIVO DO PRIMEIRO TESTE PRÉ-NATAL NÃO INVASIVO (NIPT) REALIZADO INTEGRALMENTE EM PORTUGAL

MARIANA FERREIRA, LUÍSA BASTOS, MARISA PAULINO, SOFIA M PEREIRA, PAULA RENDEIRO, PURIFICAÇÃO TAVARES, JORGE PINTO-BASTO

LABORATÓRIO DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR E GENÓMICA CLÍNICA, CGC GENETICS/CENTRO DE GENÉTICA CLÍNICA – PORTO, PORTUGAL



PORTUGAL . USA . SPAIN

## INTRODUÇÃO

O teste pré-natal não invasivo representa um grande avanço nas metodologias de rastreio pré-natal. A sequenciação massiva paralela de DNA livre circulante, extraído de plasma materno, mostrou ser um método exato e seguro para detetar alterações cromossómicas fetais.

O teste não invasivo, designado TOMORROW, é realizado a partir de uma amostra de sangue da grávida, com pelo menos 10<sup>+0</sup> semanas, deteta a presença das principais aneuploidias fetais, autossómicas (T21, T18, T13) e sexuais (Monossomia X, XXX, XXY, XYY) e identifica o sexo fetal.

OBJETIVO: Trata-se de um estudo retrospectivo de 250 casos, com revisão dos dados demográficos, indicações clínicas, resultados obtidos e tempo de resposta obtido.

## METODOLOGIA

O teste foi efetuado em amostras de sangue total materno (7-10 mL), colhido em tubos Streck e recebidos no nosso laboratório no prazo máximo de 4 dias. Foi posteriormente separado plasma e extraído DNA livre circulante, utilizando o kit QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN), com um protocolo modificado. As bibliotecas de DNA foram preparadas com o kit TruSeq Nano DNA Library Prep (Illumina), e foram posteriormente analisadas por sequenciação completa do genoma por NGS num NextSeq500 (Illumina).

Antes da disponibilização do teste, o mesmo foi validado internamente, analítica e clinicamente. Foram utilizadas 190 amostras com resultado previamente conhecido, incluindo controlos positivos de trissomia 21, 18 e 13, Monossomia X, XXY e XYY. No presente estudo analisaram-se 250 testes TOMORROW.

## RESULTADOS

Tabela 1: Dados demográficos do estudo retrospectivo do TOMORROW (n=250).

Idade materna		Altura materna (cm)		Peso materno (Kg)	
Média ± SD (anos)	37 ± 3,8	Média ± SD	163 ± 6,3	Média ± SD	63 ± 11,3
Min-Max (anos)	24 - 51	Min-Max	152 - 196	Min-Max	43 - 109
< 35 anos [n(%)]	70 (28)				
≥ 35 anos [n(%)]	180 (72)				

Idade Gestacional (s <sup>+d</sup> )		Grupo gestacional n (%)		Tipo de gestação n (%)	
Média ±SD	13 <sup>+2</sup> ± 3 <sup>+1</sup>	1º Trimestre (10 <sup>+0</sup> -13 <sup>+6</sup> )	153 (61,2)	Única	244 (97,6)
Min-Max	10 <sup>+0</sup> – 34 <sup>+0</sup>	2º Trimestre (14 <sup>+0</sup> -27 <sup>+6</sup> )	94 (37,6)	Gemelar (2 fetos)	6 (2,4)
		3º Trimestre (28 <sup>+0</sup> -40 <sup>+0</sup> )	3 (1,2)		

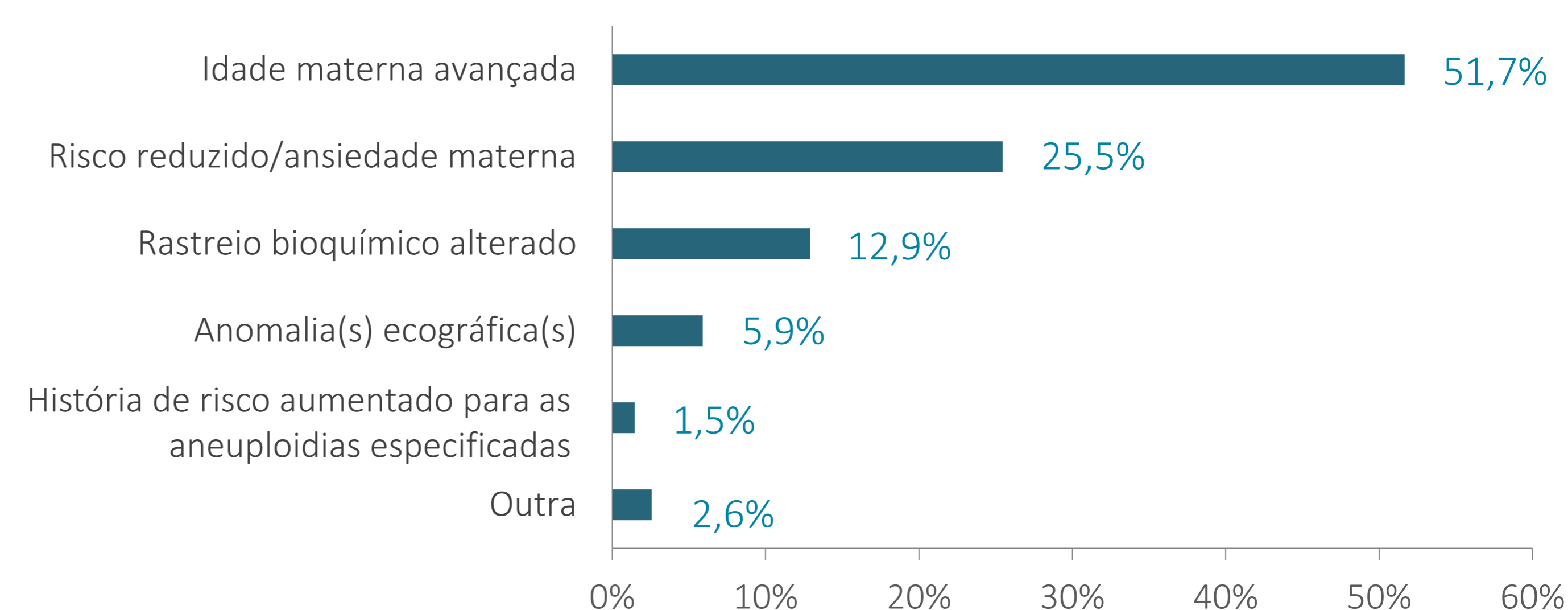
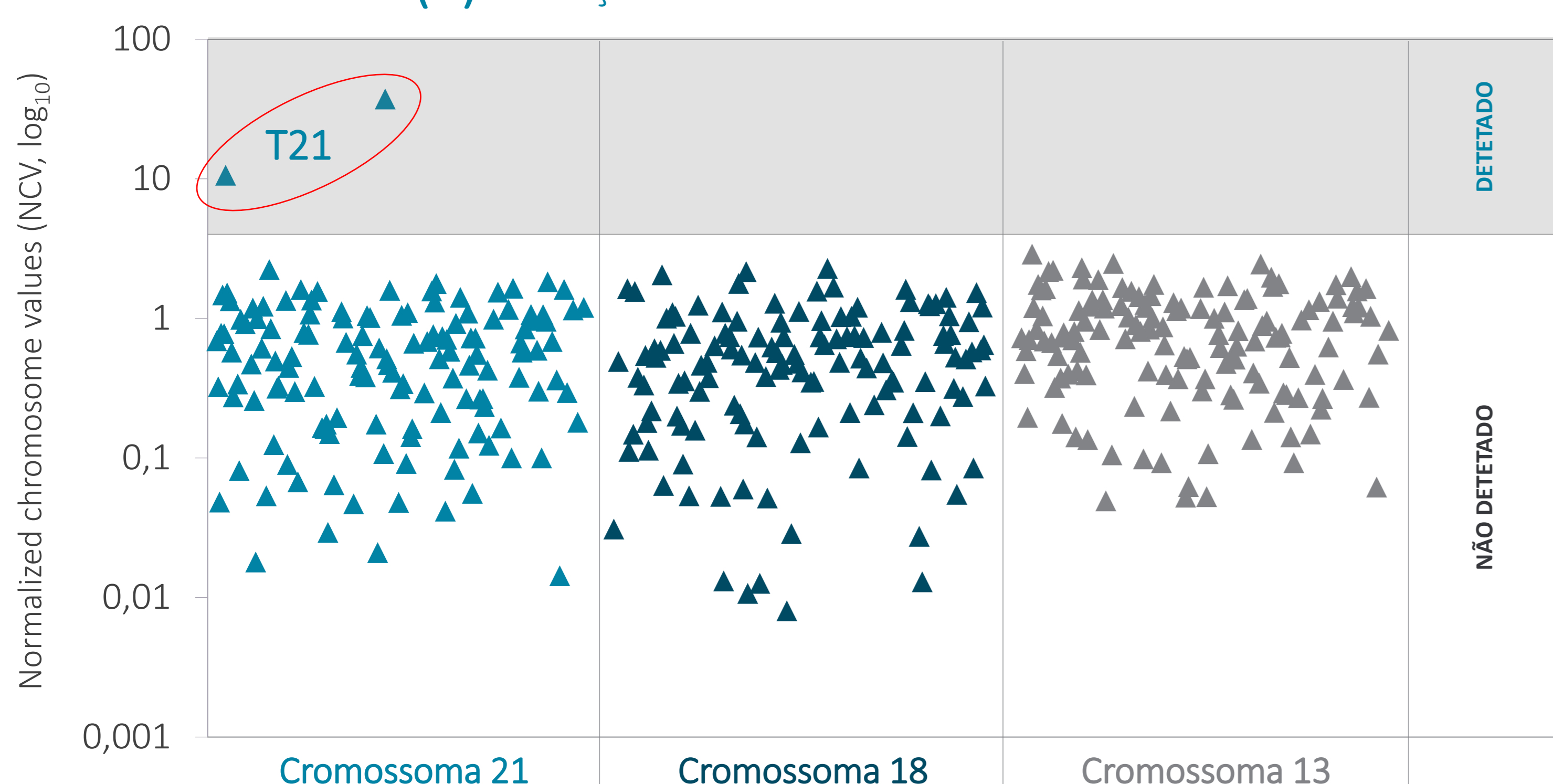


Figura 1: Indicações clínicas para a realização do teste pré-natal não invasivo (%).

### (A) DETEÇÃO DE ANEUPLOIDIAS AUTOSSÓMICAS



### (B) DETEÇÃO DE ANEUPLOIDIAS SEXUAIS

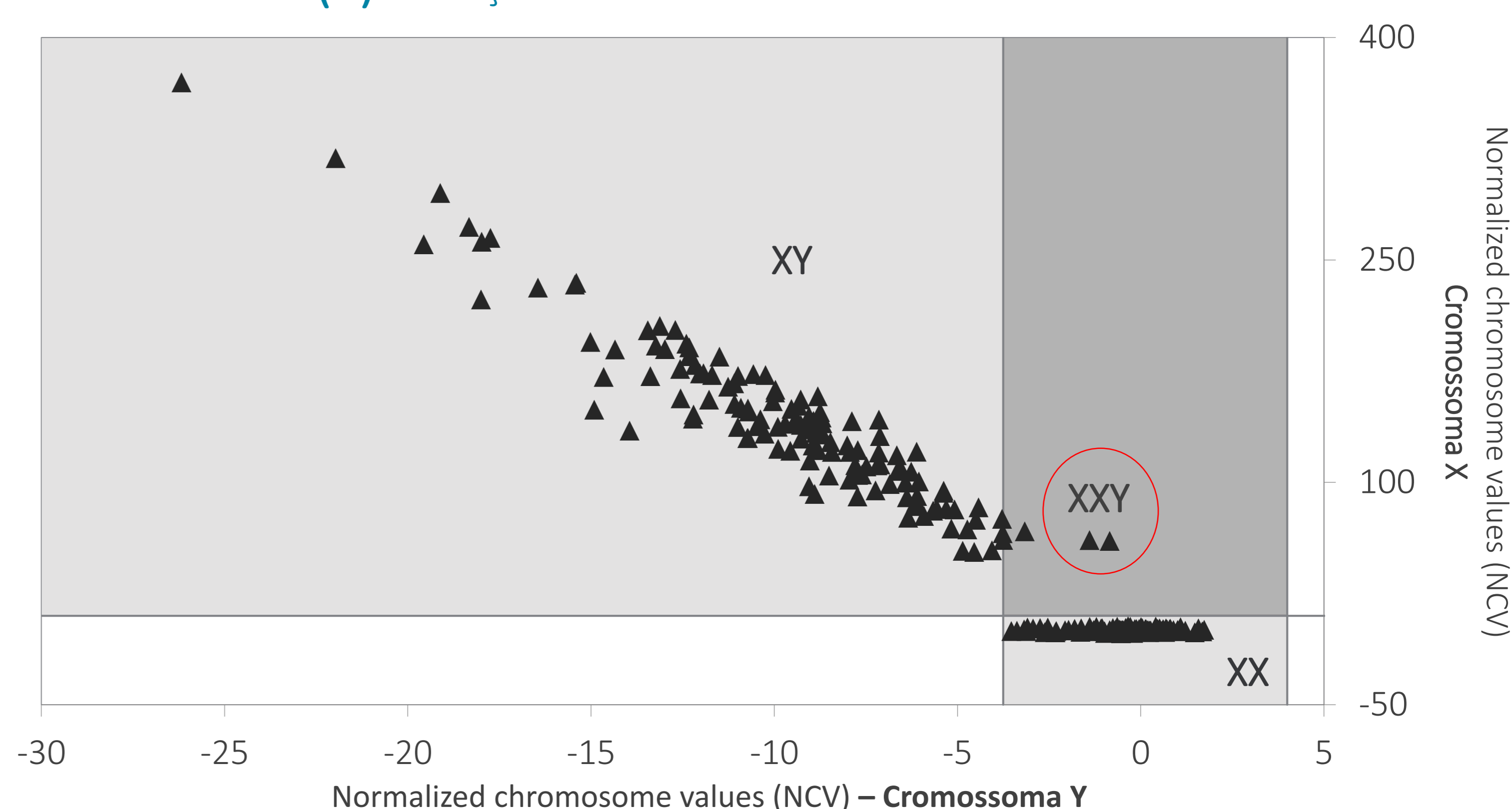


Figura 2: Gráfico com os resultados obtidos do TOMORROW para detecção das aneuploidias fetais (A) autossómicas, como a trissomia 21, 18 e 13, e (B) sexuais, como a monossomia do X, XXX, XXY e XYY. Nesta amostragem (n=250) detetaram-se duas trissomias 21 (T21=0,8%) e duas síndromes de Klinefelter (XXY=0,8%); Δ – Teste TOMORROW.

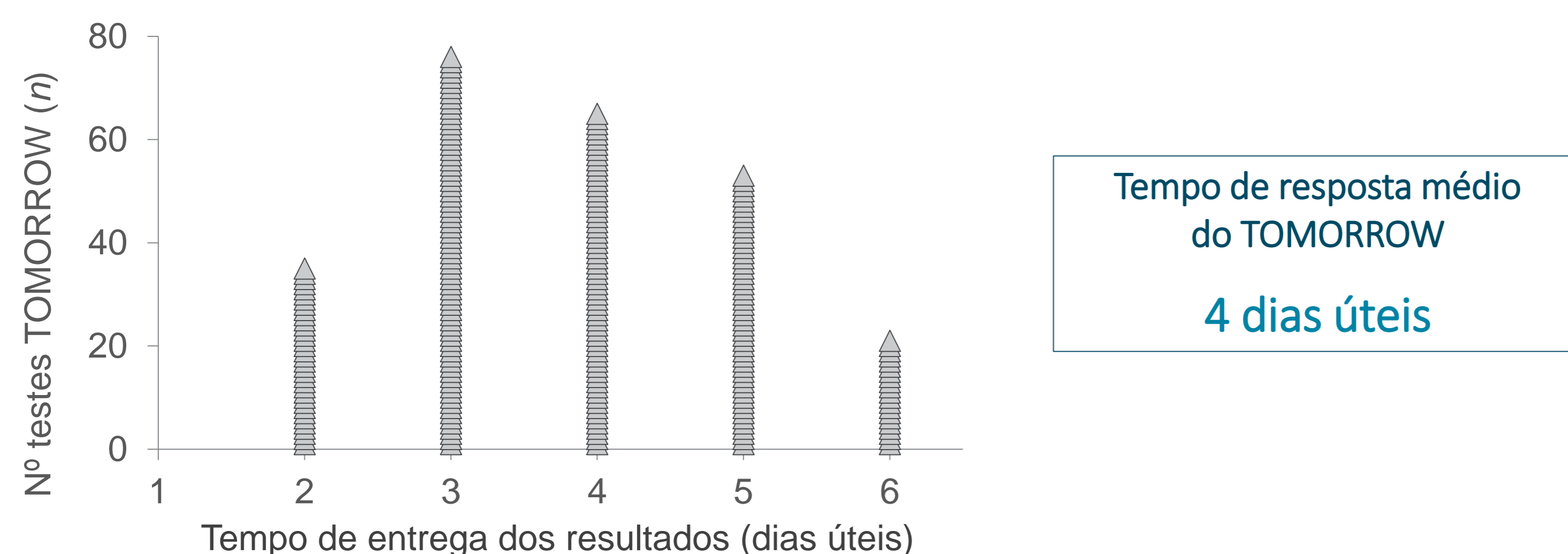


Figura 3: Gráfico com o tempo útil de realização do teste TOMORROW. O tempo de resposta médio foi de 4±1 dias úteis. Δ – Teste TOMORROW.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Apresentamos os dados do TOMORROW, um teste pré-natal não invasivo analítica e clinicamente validado, num estudo retrospectivo com 250 amostras analisadas.
2. O TOMORROW é realizado integralmente em Portugal, o que permite a receção de amostras de diversas localizações geográficas, sem necessidade de envio das amostras para fora do país.
3. O tempo médio de realização do teste foi de 4 dias úteis o que permite uma resposta rápida ao casal.
4. Este método é uma nova alternativa em DPN, pode integrar uma abordagem de rastreio contingente e permite a redução do número de procedimentos invasivos.