

# VALOR PREDITIVO DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL PARA CROMOSSOMOPATIAS

## PREDICTIVE VALUE OF NUCHAL TRANSLUCENCY FOR CHROMOSOMOPATHIES

BRUNA ABREU RAMOS<sup>1</sup>, EDLON LUIZ JÚNIOR<sup>1</sup>, LORHAYNE AFONSO SIQUEIRA<sup>1</sup>, PEDRO L. CHAVES<sup>2</sup>, PATRÍCIA GONÇALVES EVANGELISTA<sup>2</sup>, WALDEMAR NAVES DO AMARAL<sup>2,3</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O diagnóstico pré-natal (DPN) é um conjunto de técnicas destinado a investigar a saúde fetal ainda no período de vida intrauterina, com intuito de rastrear anomalia genética ou congênita. A translucência nuchal (TN) é um destes exames de diagnóstico que perante um resultado positivo de um teste de rastreio oferecer-se-á a possibilidade de um teste diagnóstico, o qual constitui ainda, inevitavelmente, um procedimento invasivo, porém de alta precisão, tais como: a biópsia das vilosidades coriônicas, amniocentese e a cordocentese.

**OBJETIVO:** Estabelecer o valor preditivo positivo da TN no rastreamento de aneuploidias; estabelecer o achado de cromossomopatia mais comum em fetos portadores de TN alterada.

**METODOLOGIA:** Foram estudados 215 fetos, dentre estes 113 com alterações de TN ( $\geq 2,5\text{mm}$ ), submetidos à confirmação por biópsia de vilosidade coriônica ou da amniocentese, no qual se aplicou testes de especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, entre 2008 e 2017 em uma clínica de Goiânia.

**RESULTADOS:** No total dos 215 pacientes rastreados por ultrassom de TN encontrou-se 113 alterações, destes 51 estavam saudáveis e 62 confirmaram alguma aneuploidia representando 54,8%.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O valor preditivo positivo da TN para aneuploidias foi de 54%; o achado de cromossomopatia mais comum em fetos com TN alterada foi Síndrome de Down.

**DESCRIPTORES:** TRANSLUCÊNCIA NUCAL, CROMOSSOPATIAS, DIAGNÓSTICO, ULTRASSONOGRAFIA.

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** Prenatal diagnosis (PND) is a set of techniques designed to investigate fetal health during intrauterine life, in order to track genetic or congenital anomalies. Nuchal translucency (TN) is one of these diagnostic tests that, in the face of a positive result of a screening test, will offer the possibility of a diagnostic test, which is inevitably an invasive but high- Such as: the biopsy of the chorionic villi and the amniocentesis.

**OBJECTIVE:** To establish the positive predictive value of TN in the screening of aneuploidy; To establish the most common chromosomal abnormality in fetuses with altered TN.

**METHODS:** Twenty-four fetuses were studied, of which 113 had TN ( $\geq 2.5\text{mm}$ ) alterations, submitted to confirmation by chorionic villus biopsy or amniocentesis, in which tests of specificity, sensitivity, positive predictive value And negative, between 2008 and 2017 in a clinic in Goiânia.

**RESULTS:** A total of 113 alterations were observed in the total of the 215 TN scan patients, 51 were healthy and 62 confirmed aneuploidy, representing 54.8%.

**CONCLUSION:** The positive predictive value of TN for aneuploidy was 54%; The finding of chromosomal disease more common in fetuses with altered TN was Down's Syndrome.

**KEY WORDS:** NUCHAL TRANSLUCENCY, CHROMOSOME DISORDERS, DIAGNOSIS, ULTRASONOGRAPHY.

### INTRODUÇÃO

O diagnóstico pré-natal (DPN) é um conjunto de técnicas destinado a investigar a saúde fetal ainda no período de vida in-

trauterina, com intuito de rastrear anomalia genética ou congênita<sup>1</sup>.

A translucência nuchal (TN) configura-se como imagem ultrassonográfica hipocogênica, onde se encontra o acúmulo

1. Maternidade Dona Íris.

2. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

3. Clínica Fértil - Goiânia.

Endereço para correspondência:

Waldemar Naves Do Amaral

Email: waldemar@sbus.org.br

de líquido na região posterior do pescoço, que ocorre com mais exuberância entre a 10<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas de gestação, sendo o principal exame de rastreio realizado no Brasil (Fig. 1). Perante um resultado positivo de um teste de rastreio oferecer-se-á a possibilidade de um teste diagnóstico, o qual constitui ainda, inevitavelmente, um procedimento invasivo, porém de alta precisão<sup>2,3</sup>.



Figura 1 – Imagem ideal para medição da translucência nuchal.

A biópsia das vilosidades coriônicas é um exame que realiza coleta e posterior análise de tecido do vilos corial por via abdominal ou transcervical (Fig. 2). Pode ser efetuado no primeiro trimestre de gestação, trazendo assim um diagnóstico precoce quando comparado a amniocentese<sup>4</sup>. Já a amniocentese é um exame transabdominal com aporte ultrasonográfico, em que há coleta de líquido amniótico com uma agulha fina para estudo cromossômico<sup>5</sup>.

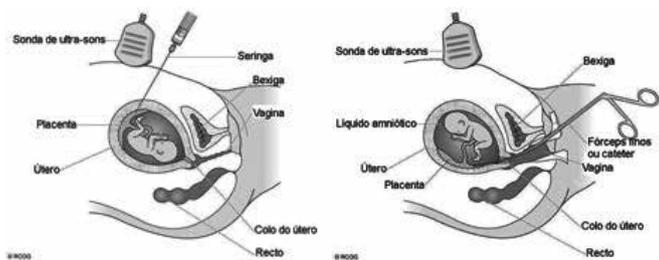


Figura 2 – Biópsia das vilosidades coriônicas trans-abdominal e trans-cervical

Diante disso o objetivo aqui é estudar a eficácia do método de ultrasonografia para medição da translucência nuchal (TN) no rastreamento de anomalias cromossômicas confirmados por biópsia de vilosidade coriônica ou da amniocentese.

## METODOLOGIA

Foram estudados 215 fetos, dentre estes 113 com alterações de TN ( $\geq$  a 2,5mm), submetidos à confirmação por biópsia de vilosidade coriônica ou da amniocentese, no qual se aplicou

testes de especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, entre 2008 e 2017 na Clínica Fértil de Goiânia.

## RESULTADOS

No total dos 215 pacientes rastreados por ultrassom de TN a especificidade de 56% e sensibilidade 63%, valor preditivo positivo 54% e valor preditivo negativo 64% e acurácia de 59%. Encontrou-se 113 alterações, 63% realizaram amniocentese e 37% biópsia de vilosidade coriônica. Destes 55% foram confirmadas anomalias cromossômicas e 45% descartados (Fig. 3). A idade materna de maior incidência dentre as anomalias foi de 18 a 35 anos com 64%, seguido por mulheres maiores que 35 anos com 23% e menor que 18 anos com 2%.

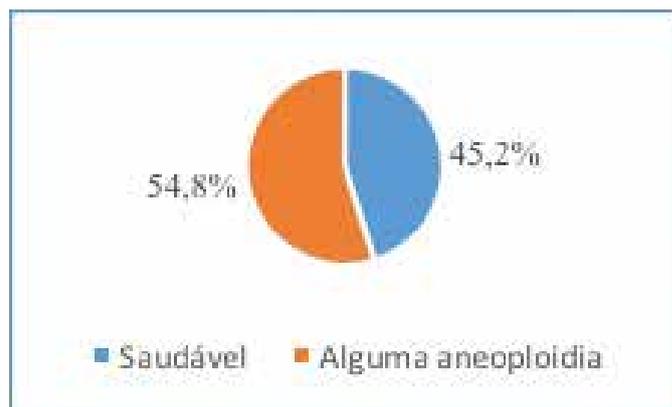


Figura 3. Ilustra os percentuais de fetos saudáveis e com aneuploidia.

## DISCUSSÃO

A utilização de exames pré-natais é essencial para fazer uma avaliação detalhada na gravidez tanto da saúde do feto como da mãe. A realização precoce de um diagnóstico pré-natal pode reduzir a mortalidade de neonatos e a ultrasonografia é o primeiro exame realizado para rastreio de possíveis alterações<sup>7</sup>. A oferta de testes diagnósticos invasivos deve ser mantida para gestações com resultados positivos no rastreio e ainda o aconselhamento deverá reforçar a noção de que um resultado negativo não é garantia de uma gravidez não afetada, pois falsos negativos podem ocorrer<sup>2</sup>.

A correta determinação da IG é um passo fundamental para o bom seguimento da gravidez, pois permite apropriada avaliação do desenvolvimento do concepto<sup>8,9</sup>. Ao longo de toda a gestação, o erro absoluto na estimativa da IG a partir de parâmetros ultrasonográficos aumenta progressivamente, embora o erro percentual mantenha-se constante, em torno de 8% (dois desvios-padrão) da IG calculada. Assim sendo, a predição da IG a partir da medida do comprimento crânio-caudal (CCC) fetal entre a 11<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semana tem um erro de, no máximo, uma semana. Estimando-se a IG com o uso de múltiplos parâmetros ultrasonográficos (medição do diâmetro

biparietal, circunferência craniana e comprimento do fêmur) por volta da 20ª ou da 30ª semana, esse erro passa para uma semana e meia e duas semanas e meia, respectivamente<sup>10,11</sup>.

A avaliação da TN e dos padrões de fluxo na valva tricúspide e no ducto venoso durante a USG morfológica de primeiro trimestre pode contribuir para a suspeita de várias doenças fetais, e não somente as anormalidades cromossômicas mais comuns ao nascimento. Alguns autores relatam que a prevalência de malformações estruturais graves em fetos sem anomalias cromossômicas cresce com o aumento da espessura da TN: aproximadamente 1,6% em fetos com TN abaixo do percentil 95 para a IG; 2,5% naqueles com TN entre os percentis 95 e 99 (TN=3,5mm); 10% quando a TN mede de 3,6 a 4,4mm; 19% quando a TN mede de 4,5 a 5,4mm; 24% em fetos com TN entre 5,5 e 6,4mm; e 46% quando a TN é maior do que 6,5mm<sup>12-15</sup> (Fig. 4).



Figura 4: US de TN alterada (2,5mm)<sup>16</sup>.

O resultado do rastreamento combinado no primeiro trimestre da gestação, associando a idade materna, medida da translucência nucal e os marcadores séricos free-bhCG e PAPP-A em um grupo da população brasileira, mostrou uma taxa de detecção (sensibilidade) para as anomalias cromossômicas em geral de 70% com índice de falso-positivo de 3,1%, e para a trissomia do cromossomo 21 de 83,3%, com a mesma taxa de falso positivo de 3,1%. A sensibilidade encontrada no setor foi inferior à verificada nas primeiras grandes séries publicadas pela FMF, em que a sensibilidade do teste foi de 88% para anomalias cromossômicas em geral e de 90% para a trissomia 21, com taxa de falso positivo de 5%<sup>10,24</sup>. Por outro lado, os resultados deste estudo se aproximaram aos apresentados por pesquisas canadenses, holandesas e alemãs nas quais as taxas de detecção para a trissomia 21 foram de 83,9%, 75,9% e 86,2% com falsos-positivos de 4%, 3,3% e 3,5% respectivamente, estudos estes com casuística expressiva, porém menores que os da FMF (Fetal Medicine Foundation)<sup>18-20</sup>.

A combinação de marcador biológico de idade materna avançada com marcadores de ultrassom, tais como TN, au-

menta a eficácia na detecção de aneuploidias. Quando o piloto combina apenas a idade materna de 50% das gestações com trissomia 21 são diagnosticados, enquanto que quando a idade materna combinado, medindo TN, a frequência cardíaca fetal e exames de sangue materno, seu desempenho é muito melhor, permitindo o diagnóstico pré-natal 90% de trissomia 21<sup>21</sup>, um estudo de 2011 sugere que o TN aumentada é utilizado quando combinando dois marcadores séricos e idade materna diminui significativamente formar o IPT a cerca de 2%<sup>22</sup>.

Uma recente revisão sistemática observou que 44% dos fetos com cariótipo normal e defeitos cardíacos congênitos tinham a TN acima do percentil 95 e 20%, acima do percentil 99<sup>23</sup>. Em fetos euploides, quanto maior a TN, maior a probabilidade de resultados adversos perinatal, variando de 8% nos casos de TN no P95-3,4 mm a 80% nos casos de TN>6,5 mm<sup>24</sup>. O número de anormalidades relacionadas ao aumento da TN não é conhecido. Entretanto, grande parte dos fetos com TN aumentada se mostram neonatos saudáveis<sup>25</sup>. Portanto, TN aumentada não significa necessariamente anormalidade fetal e, sim, risco aumentado para tal.

Estudos recentes Bekker et al, em 2007<sup>25</sup>, endossam os achados de Pandya et al., em 1995<sup>27</sup>, que encontram 13% de perda fetal, em 565 fetos cromossomicamente normais, com a medida da TN igual ou maior que 3mm, demonstrando que as taxas de perda fetal crescem e a taxa de sobrevivência decrescem, proporcionalmente ao aumento da espessura da TN, em especial, quando associadas a malformações estruturais. Sugerindo monitoramento ultrassonográfico e cuidados redobrados ao avaliar o prognóstico gestacional dos fetos com a TN aumentada. Souka et al., em 2001<sup>28</sup>, estimam que apenas um em cada três fetos com a TN igual ou maior que 6,5mm evolua para recém-nascido vivo e sem malformação estrutural. Concluindo que o resultado da gestação depende da espessura da TN e da associação com defeitos estruturais fetais.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O valor preditivo positivo da TN para aneuploidias foi de 54%; o achado de cromossomopatia mais comum em fetos com TN alterada foi Síndrome de Down.

## REFERÊNCIAS

- Bernal LM & Lopez G. Diagnóstico pré-natal: retrospectiva. Nova, Bogotá, 2014;12(21):23-36.
- Almeida O et al. A nova era do rastreio pré-natal. Acta Obstet Ginecol Port, 2014;8(3):284-90.
- Murta CGV & França LC. Medida da translucência nucal no rastreamento de anomalias cromossômicas. RBGO, 2002;24(3):167-73.
- Batista MP et al. Importância do estudo genético pré-natal. Federação Brasileira das Sociedades de ginecologia e Obstetrícia (FEMINA), Rio de Janeiro, 2012;40(1):5-11.
- Brasil. Ministério da Saúde. Gestação de alto risco. 2000. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao\\_alto\\_risco.htm](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.htm)>. Acesso em: 13 abr. 2016.

6. EuroGentest. Disponível em: <http://www.eurogentest.org>. Acesso em 12.06.2017.
7. Vieira AA. Saúde materno-fetal e técnicas de diagnóstico. Disponível em: <http://www.repositorio.uniceub.br/bitstream/235/9055/1/21437970.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2016.
8. Whitworth M et al. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD007058.
9. Caughey AB et al. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):703.e1-5.
10. Hadlock FP et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology.* 1984;152(2):497-501.
11. Hadlock FP et al. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology.* 1992;182(2):501-5.
12. Souka AP et al. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(6):391-400.
13. Souka AP et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1005-21.
14. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(2):65-71.
15. Chaoui R et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-52.
16. Clínica Fértil. Repertório de imagens.
17. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn.* 2002; 22(1):308-15.
18. Sahota DS et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(3):286-91.
19. Merz E et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall Med.* 2011;32(1):33-9.
20. Luthgens K et al. Cross-validation of the first trimester screening algorithm of the FMF London on 38700 pregnancies in Germany. *Ultraschall in Med* 2011; 32(4): 367-72.
21. Peuhkurinen S et al. Comparação de combinados, a translucência da nuca e rastreio bioquímico de síndrome de Down em primeiro trimestre no norte da Finlândia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92 (7): 769-74
22. Heesch PVV et al. Produção errônea de kits de PAPP-A: o impacto de um deslocamento para baixo em PAPP-A concentração no desempenho do teste de primeiro trimestre de triagem combinada para síndrome de Down. *Prenat Diagn.* 2011; 31 (8): 821-6.
23. Sotiriadis A et al. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;1(1).
24. Bilardo CM et al. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):11-8.
25. Bekker MN. A normal 20-week scan of a euploid fetus with a history of first-trimester increased nuchal translucency: caution or reassurance? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):8-10.
27. Pandya PP et al. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:15-9.
28. Souka AP et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:9-17.