



## **Alteracions cromosòmiques.**

### ***Què falla?***

Diagnòstic prenatal de cromosomopaties.



*En Roc tot just ha arribat a la vida,  
no s'imagina quina una ha organitzat.  
Al seu voltant tot ha canviat de mida,  
passant pel prisma d'uns ulls enamorats.*

*El pare que se'l mira i al·lucina,  
no és cap joguina, que és viu i és de  
veritat.  
Quan està sol amb ell, que ningú el mira,  
és quan barrina, qui sap si l'entendrà.  
A tu, petit vailet,  
t'ensenyaré més del que he après,  
li diu cantant...*

*Trepitja fort, Roc,  
sigues més valent del que he estat jo.*

Lax'n'Busto *Trepitja fort.*

En primer lloc vull agrair a la meva tutora els consells, la confiança, les correccions i les revisions que m'han ajudat al llarg de tot el procés d'elaboració d'aquest treball. També vull agrair-li especialment tot el que ha fet perquè pogués realitzar la part pràctica d'aquest treball, ja que sense ella no hagués estat possible. D'altra banda també vull donar les gràcies al laboratori d'anàlisi *Echevarne*, concretament al departament de citogenètica, per haver-me donat l'oportunitat de deixar-me realitzar el cos pràctic tot deixant-me assistir en diversos procediments prenatals i cedir-me el material necessari per fer el seguiment del meu cas, i a tot el personal per les seves explicacions fonamentals.

Per acabar dono les gràcies a la meva família per la seva ajuda, pel seu suport i la seva enorme paciència en els meus moments de nervis i estrès. Per confiar en mi en tot moment i facilitar-me la realització d'aquest treball.

En definitiva, donar les gràcies a totes aquelles persones que m'han ajudat, que han cregut en mi i que han fet possible aquest treball.

# ÍNDEX

1. Presentació	5
2. Introducció	7
3. Metodologia	8
4. Part teòrica	9
4.1 Introducció general i conceptes fonamentals	9
4.2 Anomalies cromosòmiques	16
4.2.1 Anomalies numèriques	16
4.2.2 Anomalies estructurals	18
4.2.3 Anomalies cromosòmiques dels cromosomes sexuals	20
4.3 Indicacions	22
4.4 Diagnòstic prenatal en còrion	23
4.5 Diagnòstic prenatal en líquid amniòtic	25
4.6 Una de les noves tècniques aplicades al diagnòstic prenatal	28
4.6.1 Hibridació <i>in situ</i> (Hibridació FISH)	28
4.7 Errors i límits en el diagnòstic prenatal	30
4.8 Consell genètic en cromosomopaties	32
5. Part pràctica	33
5.1 Hipòtesis	33
5.2 Procés diagnòstic	35
5.2.1 El meu seguiment de tot el procés de diagnòstic prenatal en líquid amniòtic	35
5.2.2 Altres processos de diagnòstic prenatal	40
6. Conclusions	43
7. Bibliografia	46
8. Annexos	48

## 1. Presentació

Per començar, m'agradaria explicar el procés pel qual he passat per triar el tema del meu treball de recerca.

Inicialment, vaig començar a pensar temes possibles i a buscar-ne per internet. El que tenia clar des d'un principi era que volia que el meu treball de recerca tingués alguna relació amb el món de la salut, ja que, en un futur voldria dedicar-me en alguna professió d'aquest àmbit professional. Però, com que el món de la salut és tant i tan ampli no sabia exactament on i què buscar.

Navegant per la xarxa vaig trobar una web amb diversos temes que em van cridar l'atenció. Molts d'aquests temes estaven relacionats amb el món de les malalties i també amb el món de la nutrició, l'alimentació i la vida saludable. Per a mi, la nutrició, l'alimentació i els estils de vida saludables són temes que en créixer cada vegada m'han interessat més, ja que, considero que una bona alimentació és una cosa essencial i necessària, ja que el nostre organisme no podria funcionar d'un mode correcte sense ella.

Però en trobar tants temes de diverses malalties vaig observar la importància de la genètica en les persones. A més a més, poc temps després de visitar la xarxa, a l'institut vam tenir la sort que el nostre professor de biologia de primer de batxillerat, en una de les seves classes ens va organitzar una petita presentació sobre el diagnòstic prenatal de les malalties cromosòmiques feta per una professora de biologia del centre, la qual em va cridar molt l'atenció i em va agradar.

A conseqüència d'aquesta presentació i de les meves recerques per la xarxa vaig decidir dedicar el meu treball de recerca a la detecció prenatal d'aquestes malalties, ja que trobo molt impressionant el fet de poder saber si el nadó, abans de néixer, quan tot just s'està formant, tindrà alguna anomalia o per contra, naixerà sa.

Vaig decidir posar-me en contacte amb el meu professor de biologia de primer de batxillerat per comentar-li la meva decisió i em va parlar molt bé d'aquesta professora.

A més a més, em va explicar que ella, abans de ser professora, havia estat treballant durant molt de temps en un centre dedicat al diagnòstic prenatal de malalties cromosòmiques.

De seguida vaig considerar que era una molt bona idea endinsar-me en aquest món de la detecció prenatal tot i que no en sabia gairebé res. I si a més, podia tenir la sort de poder comptar amb l'ajuda d'una tutora com la que he tingut per realitzar el meu treball de recerca, vaig pensar que podria viure una gran experiència molt enriquidora i profitosa amb la qual, podria aprendre moltes coses sobre aquest àmbit tan interessant i pràcticament desconegut per a mi.

I aquesta és la manera que va començar a construir-se aquest treball.

## 2. Introducció

El treball que presento s'estructura en dues parts: una part teòrica i una part pràctica.

Dins la part teòrica, que consta de vuit punts, per començar, hi trobem totes aquelles coses necessàries per poder introduir-se dins del món del diagnòstic prenatal. Seguidament, exposo totes les anomalies que intenta detectar aquest diagnòstic amb les seves característiques corresponents. A continuació, descriu totes aquelles indicacions que fan que un expert recomani a una dona embarassada l'aplicació d'un dels estudis de diagnòstic prenatal que presento en els dos punts següents; el diagnòstic prenatal en còrion i el diagnòstic prenatal en líquid amniòtic. Després, plantejo una de les noves tècniques aplicades al diagnòstic prenatal: la hibridació *in situ* (FISH). Més endavant, explico els defectes de la detecció prenatal comentant els errors i límits que pot tenir un diagnòstic d'aquest tipus. I per últim, presento el conjunt d'informació que reben els pacients un cop se'ls hi ha fet un test prenatal, l'anomenat consell genètic en cromosomopaties.

D'altra banda, dins la part pràctica, inicialment, hi trobem la meua pròpia experiència viscuda en un laboratori de diagnòstic prenatal, concretament en el laboratori d'anàlisi *Echevarne*, on vaig tenir la sort de poder descobrir la feina que realitzen els professionals que treballen allà, centrant-me amb un cas molt especial que em van proporcionar. A més a més, dins d'aquesta part, hi trobem la meua hipòtesi inicial plantejada un cop se'm va oferir el cas que havia d'estudiar i els resultats obtinguts. I també hi consta l'explicació de cada un dels processos diagnòstics que es realitzen en aquest laboratori, ja que els vaig poder observar i algun fins i tot executar.

Per acabar, desenvolupo les meves pròpies conclusions que he pogut extreure arran de tot aquest aprenentatge i de totes les experiències viscudes. I finalment, exposo la bibliografia utilitzada i els diversos annexos.

### 3. Metodologia

Com he dit abans, el meu treball consta de dues parts: una part teòrica i una part pràctica.

En el meu cas la part teòrica es basa en la documentació i la recerca començant pels diferents conceptes fonamentals per poder comprendre la detecció prenatal, de les anomalies que un fetus pot presentar, en què consisteixen cadascun dels processos diagnòstics existents, les tècniques innovadores, fins als possibles errors i la informació final que rep el pacient. La documentació que he elaborat s'ha construït a partir de la consulta a diverses pàgines webs d'internet que estan esmentades a l'apartat de bibliografia. A més a més, he pogut comptar amb la informació d'un dossier i un *power point* proporcionats per la tutora del meu treball.

En relació amb la part pràctica, conjuntament amb la meva tutora, vam visitar el laboratori d'anàlisi *Echevarne*. El laboratori en el qual la meva tutora va estar treballant durant setze anys. En aquest laboratori es dediquen al diagnòstic prenatal i en la unitat de citogenètica<sup>1</sup>. Concretament les mostres de prenatal que s'estudien allà són: el líquid amniòtic, les vellositats corials, restes d'avortaments i sang fetal. Dins del laboratori vaig observar cada un dels procediments i les diverses tècniques que s'empren en els processos diagnòstics de cadascun dels teixits que s'estudien.

A més, en aquest laboratori vaig tenir la sort de poder estudiar i seguir un cas molt especial que el personal d'allà havia estudiat anteriorment. El meu objectiu, a partir del cas que se'm va plantejar, era realitzar l'estudi corresponent, per tal de poder aconseguir uns resultats i finalment verificar o modificar la meva hipòtesi plantejada inicialment. És a dir, poder viure l'experiència de realitzar un diagnòstic prenatal, fer la tasca d'un professional d'aquest àmbit.

Per poder-ho fer, prèviament, em van ensenyar tots els procediments i tècniques necessàries. A més, vaig tenir la sort de poder comptar amb tot el material necessari per poder elaborar el meu propi estudi des de l'inici fins al final.

---

<sup>1</sup> L'estudi dels cromosomes, la seva estructura i la seva herència.

## 4. Part teòrica

En aquest punt hi trobarem tota la informació necessària i tot el que comporta el diagnòstic prenatal d'anomalies cromosòmiques: els conceptes més bàsics, els tipus d'anomalies que intenta detectar, els indicis a partir dels quals es recomana fer un diagnòstic, els diferents processos de realització, millores, errors i límits i per acabar, el resultat final.

### 4.1 Introducció general i conceptes fonamentals

#### Introducció general

Actualment, cada vegada hi ha més canvis sociodemogràfics, econòmics i educatius de la població i un augment del nivell d'exigència de la ciutadania cap al sistema sanitari. Aquestes transformacions han afectat la reproducció de la població arreu del món. Concretament, a Catalunya, en els últims anys, ha augmentat la taxa de natalitat, fecunditat, i el percentatge de mares que queden embarassades després dels 35 anys.

El **diagnòstic prenatal** consisteix en una sèrie de proves que es fan a una gestant, per tal de calcular el risc que té de tenir un fetus amb alteracions, les quals afecten els diferents òrgans i poden alterar el seu desenvolupament físic i/o mental. És una àrea multidisciplinària, on participen professionals de diferents especialitats.

El diagnòstic prenatal actual ofereix una gran rapidesa de diagnòstic i presenta la possibilitat de prendre decisions per al futur de forma més avançada, a més d'evitar preocupacions a la dona o a la parella. En cas de detectar alguna alteració fetal, els i les professionals informen la dona o a la parella del seu pronòstic i de totes les possibilitats que li ofereix el sistema sanitari, per tal de poder prendre la decisió que consideri o considerin més adient i oportuna.

Aquest, inclou el cribratge prenatal d'aneuploïdies, el diagnòstic citogenètic, l'ecogràfic, el bioquímic i el molecular.



Les primeres setmanes d'embaràs són vitals. Segons el moment en què la gestant faci el seu primer control de l'embaràs es realitzen unes proves o unes altres, per tal de descartar qualsevol defecte congènit<sup>2</sup>. Alguns defectes congènits són previsibles pels factors de risc que presenta la gestant, però en ser multifactorials fa que, en molts casos siguin imprevisibles i apareixin i repercuteixin també, en aquelles gestants sense factors de risc coneguts.

Si el primer control de l'embaràs és abans de les 14 setmanes de gestació, s'ofereix el **cribratge o diagnòstic prenatal del primer trimestre**. La primera prova d'aquest diagnòstic és una anàlisi de sang i la segona és una ecografia, la qual mesura el plec de la nuca del fetus. I un cop vist el resultat d'ambdues proves es valoren les possibilitats de risc, si aquest és baix, se segueixen els controls periòdics habituals de l'embaràs. Però si el resultat mostra algun problema, s'ofereix a la gestant la possibilitat de realitzar una biòpsia corial o una amniocentesi.

D'altra banda, si el primer control de l'embaràs es realitza després de les 14 setmanes de gestació, s'ofereix el **cribratge o diagnòstic prenatal del segon trimestre**. Aquest, només consisteix en la prova de l'anàlisi de sang. Si el resultat mostra un risc baix, també es realitzaran els controls habituals periòdics de l'embaràs. Però si per contra, el risc és elevat, s'ofereix a l'embarassada l'amniocentesi, una de les proves diagnòstiques invasives.

Independentment del moment en què la gestant faci el seu primer control de l'embaràs, generalment, entre la divuitena i vintena setmana, es realitza una ecografia per estudiar l'anatomia del fetus per detectar possibles defectes del tub neural.

Respecte a l'estudi del diagnòstic prenatal, el qual pot realitzar-se en diferents mostres d'origen fetal: **líquid amniòtic, vellositat corial, restes d'avortaments i sang fetal o perifèrica**, rep un nom diferent segons el tipus de mostra:

- L'**amniocentesi** consisteix a obtenir líquid amniòtic, el líquid que envolta el fetus, mitjançant una agulla molt fina a través de l'abdomen de la dona amb l'ajuda d'un ecògraf. Després es realitza una anàlisi i un estudi citogenètic a partir de les cèl·lules fetals presents en aquest líquid.

---

<sup>2</sup> Totes aquelles anomalies del desenvolupament morfològic, estructural, funcional o molecular, present en el naixement, externa o interna, familiar o esporàdica, hereditària o no i única o múltiple.

- A través de la **biòpsia corial** s'obté una mostra de la placenta. Aquesta mostra es pot obtenir via transcervical, és a dir, a través de la vagina, o via transabdominal, punxant directament l'abdomen de la gestant. S'obté una mostra de vellositat corial amb l'objectiu de la realització d'una anàlisi citogenètica o molecular.

- En la **funicordocentesi** s'obté sang fetal a partir d'una punció dirigida al cordó umbilical per obtenir cèl·lules pel cariotip. Excepcionalment es pot practicar en dones d'edat avançada que ja no són a temps de fer-se qualsevol tipus de cribratge de primer o segon trimestre, ja que aquesta prova és força arriscada. Aquesta, també s'utilitza per confirmar resultats d'amniocentesis, ja que en realitzar-la, l'obtenció dels resultats és més ràpida que no pas repetir una altra amniocentesi.

- En el cas dels **avortaments espontanis**, els quals s'han de fer al més aviat possible a partir de la mort o expulsió fetal. La mostra ha d'arribar al laboratori abans que passin 24 hores de la seva mort per al processament. Si la mort o l'expulsió fetal es dona en el primer trimestre de gestació, el més pràctic, és separar les vellositats corials del material expulsat. En canvi, si la mort o expulsió fetal es dona en el segon trimestre de gestació, sovint es recull la totalitat de fetus i placenta. Aquest estudi es realitza per a diagnosticar la cromosomopatia com a possible causa d'aquests.

D'altra banda, cal destacar que un de cada 160 nounats té una anomalia cromosòmica. Segons la causa de cadascun es distingeixen tres tipus fonamentals de defectes congènits:

- **Les anomalies cromosòmiques**, que aquestes són responsables del 12% de tots els defectes congènits.

- **Les malalties hereditàries**, les quals expliquen el 28% dels defectes congènits. El seu diagnòstic és possible utilitzant tècniques més sofisticades, com l'estudi de l'ADN.

- **Les malformacions**, les quals justifiquen el 60% de tots els defectes congènits. El seu diagnòstic es realitza pràcticament en tots els casos mitjançant l'exploració ecogràfica d'alta resolució.

## Conceptes fonamentals

Per poder entendre i introduir-se en aquest treball sense ser un expert sobre la matèria és convenient saber i entendre diversos coneixements fonamentals.

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 de ADN associades a proteïnes constitueixen la **cromatina**, a partir de la condensació sobre si mateixa d'una fibra de 300Å (ADN i histones), que es forma en iniciar-se la divisió del nucli després de trencar-se l'embolcall nuclear, es formen els **cromosomes**. Aquests es troben en els nuclis de totes les cèl·lules humanes. Presenten una constricció primària o centròmer, del qual parteixen dos braços. El braç curt s'anomena *p* i el braç llarg *q*. La paraula cromosoma també es pot utilitzar per referir-se a cada una de les molècules d'ADN que trobaríem barrejades dins el nucli en forma de cromatina.

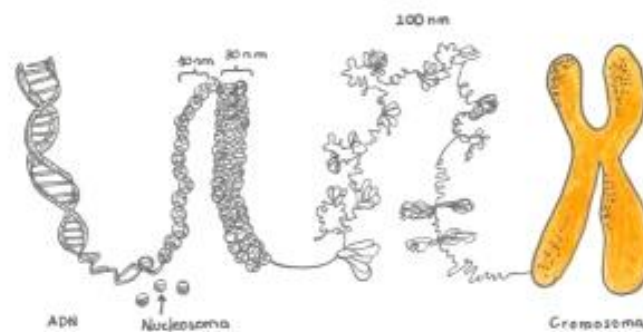


Figura 1. Procés de formació dels cromosomes. Font: <http://www.xtec.cat/~mmanzano/cromosoma.htm>

La seva funció bàsica és facilitar el repartiment de la informació genètica que conté l'ADN de la cèl·lula mare entre les seves dues cèl·lules filles. Per fer-ho, prèviament, la informació es duplica. L'ADN dels cromosomes està inactiu, ja que està molt empaquetat, tant que no es pot transcriure, tot i que hi ha alguna excepció.

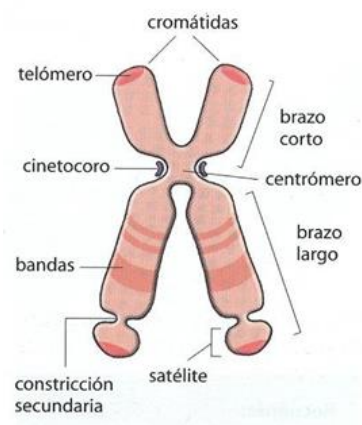


Figura 2. Parts d'un cromosoma. Font: <http://blocs.xtec.cat/naturalsom/>

El nombre de cromosomes és constant en totes les **cèl·lules somàtiques**<sup>3</sup> de tots els individus d'una mateixa espècie, però varia segons l'espècie.

En el cas dels éssers humans podem distingir dos tipus de cèl·lules: les cèl·lules **diploides**, que són les que tenen dos exemplars de cada tipus de cromosoma, i que se simbolitzen com a cèl·lules  $2n$ , en què  $n$  és el nombre de tipus de cromosomes diferents, i s'anomenen cèl·lules diploides. I les cèl·lules **haploides**, que són les que tenen un sol exemplar de cada tipus de cromosoma, i es representen com a cèl·lules  $n$ .

Basant-se en aquesta dualitat, es distingeixen dos tipus de **divisió cel·lular** de les cèl·lules eucariotes: la divisió generadora de cèl·lules amb el mateix nombre de cromosomes que la cèl·lula mare, en les quals hi ha un procés de divisió nuclear anomenat **mitosi**, i la divisió generadora de cèl·lules amb la meitat de cromosomes que la cèl·lula mare, procés que rep el nom de **meiosi**. Durant la divisió cel·lular és quan la cromatina es condensa i es formen els cromosomes, els quals es reparteixen a les cèl·lules filles. Moment en que es produeixen els possibles errors que causen les anomalies cromosòmiques; ruptures de fragments dels cromosomes, reparticions desiguals d'aquests entre les diverses cèl·lules filles, adicions, entre d'altres que comentaré més endavant.

S'anomenen **cromosomes homòlegs** els que tenen informació, sigui igual o diferent, sobre els mateixos caràcters.

Els cromosomes que determinen el sexe s'anomenen **heterocromosomes** o **cromosomes sexuals**, i se simbolitzen amb les lletres X i Y, els quals contenen bàsicament la informació genètica per als caràcters sexuals i la fertilitat. La resta de cromosomes reben el nom d'**autosomes**.

En les cèl·lules humanes, les quals tenen 46 cromosomes, s'hi troben dos heterocromosomes, en les dones dos cromosomes X i en els homes un cromosoma Y i un altre X. Tant un sexe com l'altre té dos exemplars de cadascun dels 22 tipus d'autosomes. Cada joc d'aquests cromosomes l'un és heretat del pare i l'altre de la mare.

Respecte a la representació gràfica de la dotació cromosòmica cel·lular per descartar l'existència d'anomalies cromosòmiques i realitzar l'estudi citogenètic

---

<sup>3</sup> Cèl·lules no especialitzades en la reproducció sexual.

trobem l'anomenat **cariotip**. El cariotip humà s'escriu segons la normativa *ISCN*<sup>4</sup>. Es dona en primer lloc el nombre de cromosomes seguit del complement cromosòmic sexual i separats ambdós per una coma. Les anomalies cromosòmiques, quan hi són presents, es descriuen a continuació del parell cromosòmic sexual a través d'abreviacions dels cromosomes i de les seves regions possibles gràcies als avenços tècnics.

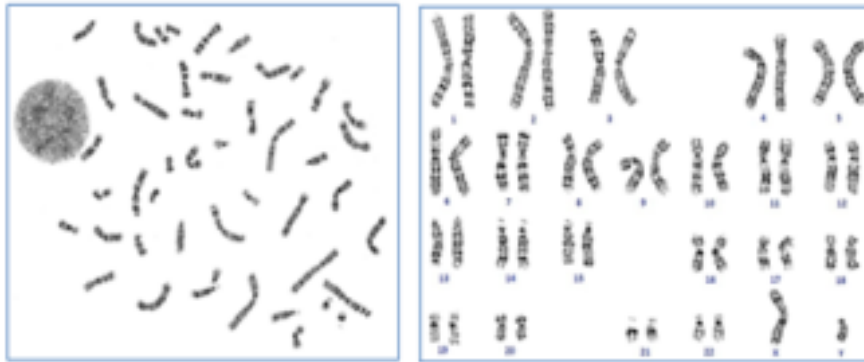


Figura 2. Cariotip humà masculí. Font: [http://www.geneticslabperu.com/2012/08/cariotipo-en-sangre-periferica\\_22.html](http://www.geneticslabperu.com/2012/08/cariotipo-en-sangre-periferica_22.html)

Gràcies a la tinció<sup>5</sup> dels cromosomes, apareixen regions alternes fosques i clares anomenades **bandes** al llarg de cada cromosoma. El patró de bandes 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.

En relació amb els 23 parells de cromosomes, hi trobem repartides a unes unitats funcionals d'informació genètica que s'anomenen **gens**. Aquestes unitats són seqüències lineals de bases nitrogenades que codifiquen a les proteïnes necessàries per al bon funcionament del cos. Les cèl·lules diploides tenen dues còpies de cada gen, una còpia en cada cromosoma de la parella de cromosomes homòlegs.

El contingut genètic d'una cèl·lula forma l'anomenat **genoma humà**, el qual conté entre 6.000 i 7.000 milions de parells de bases de ADN, organitzat en els 23 parells de cromosomes i conté aproximadament entre 30.000 i 40.000 gens. Podem parlar de parells de bases de ADN, ja que aquest és una doble cadena de nucleòtids, concretament, un polinucleòtid. Cada nucleòtid té una de les 4 bases nitrogenades,

<sup>4</sup> *International Standard Cytogenetic Nomenclature*. Normativa que es publica periòdicament des del 1977.

<sup>5</sup> Més informació a l'annex A.

les bases complementaries s'uneixen per ponts d'hidrogen, unint així les dues cadenes i formant una doble hèlix.

## 4.2 Anomalies cromosòmiques<sup>6</sup>

Les anomalies cromosòmiques són les mutacions que provoquen canvis en l'estructura interna dels cromosomes.

La probabilitat de tenir un fill amb una anomalia cromosòmica és aproximadament d'un 0,6%. La seva freqüència en el període embrionari i fetal és molt més elevada, però la majoria d'embrions i fetus afectats d'aquestes anomalies no arriben a néixer. Aproximadament, el 2% dels embarassos en dones de més de 35 anys té una anomalia cromosòmica.

Totes les anomalies cromosòmiques tenen un efecte negatiu sobre el fenotip. La majoria d'aquestes anomalies tenen un risc baix de periodicitat familiar. A més a més, moltes característiques clíniques d'aquestes anomalies no són específiques d'una sola, sinó que són comunes en totes elles, les quals es consideren signes propis d'un desequilibri cromosòmic. Aquestes característiques comunes són: retard mental, formacions congènites i retard de pes i talla en l'afectat.

L'origen majoritari de les anomalies cromosòmiques recau en les dues divisions meiòtiques dels gametòcits primaris originàriament diploides que donen lloc a quatre cèl·lules filles haploides. És un procés que ha de ser molt exacte però que és propens a ser erroni. Si ho és, s'origina un gàmeta cromosòmicament anòmal que causa un fetus amb una anomalia cromosòmica.

### 4.2.1 Anomalies numèriques

Les anomalies numèriques són les mutacions en el nombre de cromosomes propi d'una espècie, repercuteixen el nombre de cromosomes o al nombre de jocs de cromosomes. Se'n distingeixen dos tipus: les euploïdies i les aneuploïdies.

En general el risc d'incidència d'aquestes anomalies és baix per a la parella amb un fill amb una d'elles i negligible pels altres membres de la família.

Tal com hem dit, per una banda, tenim l'**euploïdia**, l'alteració en el nombre normal de jocs de cromosomes d'un individu ( $2n$ ). N'existeixen dos tipus: la monoploïdia i la poliploïdia.

---

<sup>6</sup> Podem trobar exemples de cariotips d'aquestes anomalies en l'annex número 2.

- La **monoploïdia** o **haploïdia** ( $n$ ), és l'existència d'un sol exemplar de cada tipus de cromosoma, és a dir, només hi ha un sol joc de cromosomes.

- La **poliploïdia** és l'existència de més de dos jocs complets de cromosomes, és a dir, més de dos exemplars de cada tipus de cromosoma. En el cas dels humans poden ser triploïdies ( $3n$ ) o tetraploïdies ( $4n$ ).

D'altra banda, trobem l'**aneuploïdia**, l'alteració en el nombre normal, generalment dos, d'exemplars d'un o més tipus de cromosomes, sense arribar a afectar el joc complet. Poden ser nul·lisomies, monosomies, trisomies, tetrasomies, etc., quan en lloc de dos cromosomes de cada parell no n'hi ha cap, o n'hi ha un, tres, quatre, etc.

La major part de les aneuploïdies tenen lloc a partir d'un error en la divisió cel·lular durant l'oogènesi i l'espermatogènesi o en les primeres divisions post-zigòtiques de l'embrió. Un 23% dels oòcits i entre el 10 i el 14% dels espermatozous humans són portadors d'anomalies cromosòmiques.

La majoria de les aneuploïdies autosòmiques, tot i ser freqüents, no són viables i donen lloc a avortaments espontanis. Les que amb més freqüència arriben al final de la gestació són la trisomia 13 (1/5000 nadons), la trisomia 18 (1/3000 nadons) i la trisomia 21 (1/700 nadons).

Les causes d'aquestes anomalies poder ser diverses. Pot produir-se una fusió centrària, és a dir, la unió de dos cromosomes no homòlegs, amb pèrdua del centròmer d'un dels dos. També pot produir-se una fissió centrària, que és l'escissió d'un cromosoma en dos, la qual dona lloc a un nou centròmer. I per últim, pot produir-se una segregació errònia durant la meiosi, és a dir, una distribució errònia de les cromàtides homòlogues entre les cèl·lules filles durant la meiosi. En una cèl·lula van les dues cromàtides i l'altre es queda sense cap.

Si les alteracions es troben en els autosomes, és a dir, en tots els cromosomes menys els determinants del sexe, les anomalies més comunes són:

#### **- La síndrome de Down**

És una trisomia del cromosoma 21 (**47,XY, +21** o **47,XX, +21**). L'individu que pateix aquesta malaltia té 47 cromosomes. Aquesta trisomia tot i presentar característiques clíniques pròpies, en la gran majoria dels casos i tenint en compte les malformacions



que presenten, poden arribar a l'edat adulta. Causa deficiència mental, trets facials orientals i una cara ampla i plana.

El risc de tenir un nadó amb la síndrome de Down, augmenta amb l'edat de la mare però, tot i així, es recomana fer les proves del diagnòstic prenatal a totes les dones a partir de la vuitena setmana d'embaràs.

A Catalunya, la incidència de la síndrome de Down és de 16,5/10.000 naixements. Això suposa uns 90 casos a l'any.

#### **- La síndrome d'Edwards**

És una trisomia del cromosoma 18 (**47,XY, +18** o **47,XX, +18**). L'individu que pateix aquesta malaltia té 47 cromosomes. Causa retard mental i de desenvolupament. Els individus que la pateixen tenen la boca i la mandíbula petites i el coll curt. A més, la part posterior del crani realçat, malformacions en les orelles, les mans estretes amb els dits sobreposats, els dits grossos del peu flexionats i els talons destacats.

Més del 50% dels casos donen avortaments espontanis i si arriben a néixer, la majoria dels nascuts moren en els seus primers mesos de vida.

#### **- La síndrome de Patau**

És una trisomia del cromosoma 13 (**47, XY, +13** o **47,XX, +13**). Els individus que la pateixen múltiples alteracions greus anatòmiques i funcionals. Tenen les parpelles caigudes, el qual s'anomena "ull cansat", malformacions del sistema nerviós, les orelles a una altura més baixa del que seria considerat normal, la mandíbula petita, el coll ample i curt, un tòrax ample, pateixen escoliosis, braços en els quals el colze s'estén més del comú, absència de la quarta o cinquena articulació dels dits, inflor de les mans i dels peus i ungles estretes. No existeix un tractament per curar aquesta síndrome, però es poden tractar, de forma pal·liativa, totes les complicacions que puguin presentar-se de forma precoç.

### **4.2.2 Anomalies estructurals**

Les anomalies estructurals són les mutacions que provoquen canvis en l'estructura interna dels cromosomes. En aquest tipus d'anomalies es produeixen diverses variacions en la distribució dels gens dels cromosomes:

### - Inversions

Són el canvi de sentit d'un fragment en el cromosoma. Si la inversió només afecta a un sol braç del cromosoma no hi ha el risc que el nadó tingui un desequilibri cromosòmic, ja que els gàmetes desequilibrats no són viables. El risc de les inversions depenen de si afecta el centròmer o no i especialment si el fragment és molt gran, ja que aquest fet pot causar moltes possibilitats d'intercanvi durant la meiosi.

Les inversions no solen comportar perjudicis a l'individu que l'ha sofert però sí als descendents en els casos que durant la meiosi es produeixi un encreuament dins la inversió. Les inversions són visibles al microscopi òptic durant la meiosi, ja que s'originen bucles durant l'aparellament dels cromosomes homòlegs.

### - Translocacions

Són canvis de localització d'un fragment de cromosoma. Quan es produeix per intercanvi de segments entre dos cromosomes no homòlegs, que és el més freqüent, s'anomena translocació recíproca. Quan tan sols hi ha translació d'un segment a un altre lloc del mateix cromosoma o d'altres cromosomes, sense reciprocitat, s'anomena transposició. Les translocacions no solen ser perjudicials en l'individu que les pateix però sí que poden afectar la descendència, ja que aquesta pot heretar un cromosoma incomplet o amb duplicacions. Aquests descendents hereten de cada progenitor un sol cromosoma de cada tipus i aquest, encara amb més possibilitats si hi ha hagut recombinació, pot ser anòmal. Les translocacions són visibles al microscopi òptic durant la meiosi. Solen anar relacionades a la semiesterilitat.

També hi ha les *translocacions Robertsonianes*, és a dir, fusions centríques de dos cromosomes acrocèntrics, les quals es poden trobar equilibrades i sense repercussions en el fenotip. Comporten problemes en l'aparellament cromosòmic durant la divisió meiòtica i mala segregació, i això pot provocar la formació d'alguns gàmetes anòmals amb nul·lisomia o disomia dels cromosomes implicats.

### - Delecions

Són pèrdues d'un fragment de cromosoma que conté un o més gens. Si el fragment conté una gran quantitat de gens, la deleció pot tenir conseqüències patològiques, o fins i tot conseqüències mortals en el cas que la deleció afecti els dos cromosomes homòlegs.

Per exemple, en els éssers humans, una deleció en el cromosoma 5 produeix la síndrome anomenada **cri du chat**. Els infants afectats per aquesta síndrome emeten uns sons semblants als miols del gat, presenten microcefàlia<sup>7</sup>, retard mental i, generalment, no arriben a l'edat adulta. El risc de periodicitat, en progenitors normals, és baix i només s'ha de tenir en compte en el cas que la deleció sigui per l'existència d'una translocació equilibrada.

### - Duplicacions

Són la repetició d'un segment d'un cromosoma. La rèplica pot trobar-se en el mateix cromosoma, haver-se unit a un cromosoma no homòleg, o fins i tot haver-se independitzat amb un centròmer propi. Les duplicacions són visibles al microscopi òptic i a més a més, són molt importants evolutivament parlant, ja que representen un augment del material genètic, si hi ha mutacions en aquest fragment, permeten la diversificació del material hereditari.

### 4.2.3 Anomalies cromosòmiques dels cromosomes sexuals

Si les alteracions es troben en els heterocromosomes, és a dir, en els cromosomes que determinen el sexe, les anomalies més comunes són:

#### - La síndrome de Turner

És una monosomia, és a dir, cèl·lules a les quals els falta un cromosoma. Els individus afectats solen tenir una elevada mortalitat i una baixa reproducció. Es produeix per una no disjunció de cromosomes homòlegs a la segona fase de la meiosi, concretament en la gametogènesi, és a dir, durant el procés de la formació dels gàmetes. Les monosomies autosòmiques a causa de les greus repercussions clíniques fan que el fetus sigui inviable.

Concretament en aquesta síndrome, l'individu que la pateix li falta un cromosoma sexual X (**44 autosomes + X**). Els individus són femelles amb retard en el creixement, infantilisme sexual i esterilitat. Tenen una estatura baixa, els mugrons àmpliament espaiats, ungles de les mans petites, taques marrons per tot el cos, trets facials característics, plecs en la pell i els colzes deformats.

---

<sup>7</sup> Petitesa del crani.

### **- Triple X**

És una trisomia. Els individus que la pateixen tenen tres cromosomes X (**44 autosomes + XXX**). És deguda a una separació inefectiva dels cromosomes sexuals durant la meiosi en l'espermatogènesi o l'oogènesi. La falta del cromosoma Y fa que les persones portadores d'aquesta trisomia siguin exclusivament dones. Tenen un cert increment en la separació dels ulls i plecs verticals que poden cobrir els cantons interns dels ulls. A més a més, mostren una estatura alta, un cap petit, retard en l'adquisició d'hàbits del llenguatge i aprenentatge, un to musical dèbil, retard psicomotor, trastorns de conducta, poden ser estèrils, també presenten una pubertat retardada en alguns casos i freqüentment menopausa desenvolupada.

### **- La síndrome de Klinefelter**

És una disomia. Els individus que la pateixen tenen tres heterocromosomes (**44 autosomes + XXY**). Es basa en una alteració genètica que es produeix a causa de la separació incorrecta dels cromosomes homòlegs, durant la meiosi, que es donen als gàmetes d'un dels progenitors, tot i que també pot donar-se en les primeres divisions del zigot.

Els individus que la pateixen són homes amb genitals petits i amb absència d'espermatogènesi. També presenten problemes de lectura, d'aprenentatge, socials, anímics i de conducta. Tenen tendència a que els cresquí menys pèl, l'esquena estreta, els malucs llargs, els braços i les cames més llargs del que és habitual, el tòrax curt, testicles petits, pels púbics femenins, un desenvolupament dels pits, estatura mitjana-baixa, ossos i músculs dèbils, poca energia i timidesa. A més, a vegades tenen un lleu retard mental.

### **- Doble Y**

És una trisomia sexual del cromosoma 23. Els individus que la pateixen tenen tres heterocromosomes (**44 autosomes + XYY**). Els individus afectats són exclusivament homes. No s'observen alteracions físiques ni mentals durant la infantesa. Però en l'edat adulta presenten retard mental i són molt alts.

### 4.3 Indicacions

Hi ha una sèrie de marcadors que incrementen la possibilitat de tenir un fill amb defectes congènits. Aquests marcadors són els que, a més de les proves de control rutinari, fan que sigui aconsellable realitzar certes proves específiques. Cal considerar com a gestant d'alt risc aquella dona que presenta o que coincideixen amb ella una o més de les indicacions següents:

- Edat materna superior als 35 anys.
- *Screening*<sup>8</sup> bioquímic positiu.
- Risc de defectes del tub neural fetal.
- Anomalia estructural fetal detectada ecogràficament.
- Fill anterior amb anomalies cromosòmiques o altres defectes congènits.
- Mare o pare portadors d'alguna anomalia cromosòmica.
- Patir alguna malaltia lligada al cromosoma X.
- Patir alguna malaltia crònica com ara la diabetis o determinats trastorns endocrins.
- Haver ingerit medicaments contraindicats durant l'embaràs.
- Estar exposada, per raons laborals o conjunturals, a radiacions o productes tòxics.
- Haver presentat certes infeccions durant la gestació.

I també aquelles gestants a les quals, a través de les proves habituals d'un embaràs se'ls hagi detectat algun dels resultats següents:

- Creixement fetal per sota dels valors de normalitat.
- Excés o defecte de líquid amniòtic.
- Alteracions del ritme cardíac del fetus.
- Angoixa materna.

---

<sup>8</sup> Prova mèdica que es realitza durant l'embaràs. Les que s'utilitzen amb major freqüència són la d'Alfafetoproteïna i Beta-Gonadotrofina corial. Els nivells d'aquestes proteïnes d'origen fetal en la sang materna, poden ajudar a pronosticar el risc d'anomalia cromosòmica pel fetus, especialment la trisomia 21.

#### 4.4 Diagnòstic prenatal en còrion

L'obtenció de vellositats coriòniques es pot obtenir a partir de la dotzena setmana de l'embaràs. És a dir, aquest diagnòstic pot realitzar-se en una etapa de gestació molt primerenca, molt abans que l'amniocentesi. Aquest fet comporta un gran avantatge en cas d'un resultat anòmal i a l'hora de la possible elecció d'una interrupció voluntària de l'embaràs, ja que les dimensions del fetus són petites, contràriament, fent una amniocentesi, si s'escull interrompre l'embaràs, les dimensions del fetus ja són més grosses.

Les vellositats coriòniques formen part de la placenta. Són cadascuna de les protuberàncies ramificades de la placenta fetal que permeten l'absorció de les substàncies nutritives i l'eliminació de les deixalles metabòliques. Estan formades per una capa epitelial que envolta una massa de teixit connectiu pel qual circulen els vasos sanguinis fetals.

La tècnica d'extracció de vellositats coriòniques, la qual és invasiva, consisteix a prendre una mostra petita del teixit de la placenta, que conté els mateixos gens que el nadó, per tal de realitzar estudis genètics durant l'embaràs. En primer lloc, es realitza una ecografia per verificar la posició del fetus i de la placenta. I seguidament, s'extreu el teixit. Existeixen dos procediments diferents per a l'extracció de la mostra, els quals varien segons la posició de la placenta. Així doncs, l'extracció pot ser per via transcervical o per via transabdominal, és a dir, per pinça o per aspiració, tal com mostren les imatges següents, respectivament:

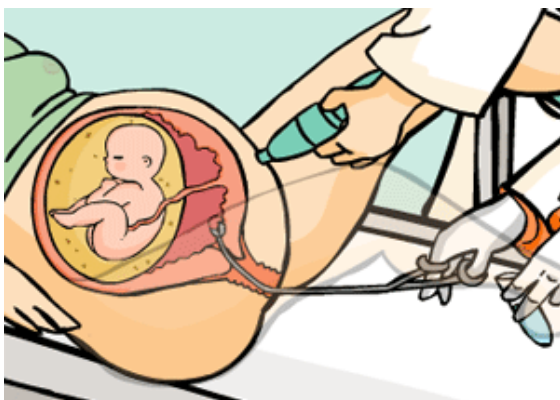


Figura 3. Extracció via transcervical. Font: <http://www.centregidona.cat/ca/serveis/tecnicas-de-diagnostic-prenatal/>

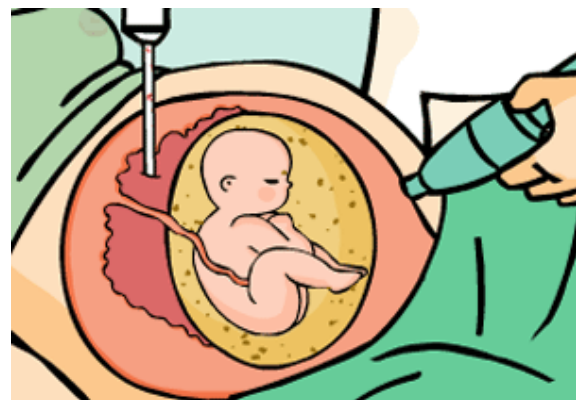


Figura 4. Extracció via transabdominal. Font: <http://lagenetica.info/es/el-diagnostico-prenatal/tecnicas-de-diagnostico-prenatal/>

La majoria de les vegades es realitza a través de l'abdomen. La mostra de teixit placentari s'extreu mitjançant la inserció d'una agulla en la pell abdominal travessant la paret de la matriu fins a arribar a la placenta. La posició de la xeringa es verifica mitjançant una ecografia. Una vegada s'obté la mostra necessària, s'envia al laboratori per a la seva anàlisi.

En canvi, si l'extracció és a través del coll de l'úter, s'introdueixen un parell de fòrceps en aquest mateix lloc i amb l'ajuda d'una ecografia es dirigeixen cap a la placenta per extreure'n la mostra.

La majoria de les dones consideren la biòpsia de còrion una prova incòmoda, però no dolorosa. La prova es realitza en aproximadament 15 o 20 minuts. Les dones a les quals se'ls practica la prova per via transabdominal senten tibantor i molèsties en la matriu, fins i tot, algunes després de fer-se la prova sagnen, però aquest fet és considerat normal. D'altra banda, les dones a les quals se'ls realitza la prova a través del coll de l'úter comparen la sensació amb la mateixa de quan se'ls hi fa un frotis vaginal<sup>9</sup>.

Depèn del tipus d'estudi, varia el temps d'obtenció dels resultats. En alguns casos, es tarda tres dies a obtenir-los, però en altres casos són necessàries entre 2 o 3 setmanes.

Aproximadament, entre 1 i 2 dones de cada 100 sofreix un avortament espontani després de sotmetre's a la prova sense que es conegui la causa (l'estadística pot variar lleugerament depenent del departament al qual es consulti).

Cal destacar que si la gestant és VIH positiu, existeix un cert risc que el nadó s'infecti durant la prova.

I pel que fa a la fiabilitat d'aquest estudi genètic, varia depenent del tipus d'anomalia gènica o cromosòmica que s'estudiï.

---

<sup>9</sup> Examen mèdic practicat habitualment per un ginecòleg. S'introdueix un espècul a l'interior de la vagina per recuperar secrecions vaginals amb l'ajuda d'un pal de cotó esterilitzat.

## 4.5 Diagnòstic prenatal en líquid amniòtic

El diagnòstic prenatal en líquid amniòtic és el primer que es va aplicar en la societat i avui dia és el més utilitzat en tots els països, tant per detecció d'anomalies cromosòmiques com per detecció d'alteracions metabòliques i defectes del tub neural fetal.

És un estudi que es realitza en setmanes gestacionals de l'embaràs avançades per buscar diversos problemes en el fetus com ara: anomalies congènites, problemes genètics, diagnosticar possibles infeccions, verificar si els pulmons del nadó estan desenvolupats i llestos pel part o per eliminar l'excés de líquid al voltant del nadó quan es produeix una quantitat d'aquest massa alta, entre d'altres.

En l'amniocentesi s'extreu una petita quantitat de líquid amniòtic del sac que envolta al nadó en el ventre. Aquesta extracció, generalment, es realitza en un centre mèdic. L'extracció de líquid amniòtic, a diferència de l'extracció de vellositats corials, és una tècnica menys invasiva. El millor moment per realitzar l'amniocentesi és al voltant de les 16 o 18 setmanes de gestació. Durant aquest període és quan el volum del líquid amniòtic és prou elevat perquè l'extracció, que sempre és de 20 ml, no afecti l'evolució de l'embaràs. A més, hi ha una concentració cel·lular perfecte per l'establiment d'un cultiu. També és el millor moment, ja que a edats gestacionals més baixes aquesta concentració és més petita, i a gestacions més avançades disminueix el nombre de cèl·lules viables.

El líquid amniòtic és el fluid que envolta al fetus en la bossa amniòtica. Aquest, es forma a partir de sèrum matern que es troba en la cavitat uterina per permeabilitat a causa de mecanismes d'osmosi, pressió hidrostàtica i gradients químics, unit a orina i altres secrecions fetals. El component cel·lular prové principalment de la pell, vies respiratòries, mucosa nasal, aparell urogenital, sistema digestiu i membranes fetals, així com del teixit placentari. La seva composició química està formada per proteïnes, lípids, enzims, aminòcids, disacàrids i també es troben minerals, immunoglobulines<sup>10</sup> i creatinina<sup>11</sup>.

En el líquid amniòtic hi ha d'entre 3 a 10 cèl·lules per mil·lilitre, les quals formen colònies en cultiu, de tres tipus principals: aminòcids (65%), cèl·lules epitelials

---

<sup>10</sup> Proteïnes que juguen un paper essencial en la defensa de l'organisme contra agressions.

<sup>11</sup> La creatinina és un compost orgànic generat a partir de la degradació de la creatina (substància que nodreix els músculs).



(25%) i fibroblasts (10%). També s'hi troben cèl·lules de tipus nerviós, les anomenades de rapida adherència, ja que s'enganxen al fons del flascó en 24 i 48 hores però no es divideixen, es troben quan el fetus té defectes del tub neural obert.

El primer pas d'aquest diagnòstic prenatal és una ecografia de l'embaràs, per tal d'observar on està situat el fetus en l'úter. Després, s'unta un medicament insensibilitzador sobre una part del ventre. També, en algunes ocasions el medicament s'injecta en la pell sobre la zona del ventre. Seguidament, el personal mèdic introdueix una agulla llarga i prima a través de l'abdomen i fins a l'interior de la matriu, per tal d'extreure una petita quantitat d'aquest líquid. Per últim, s'envia a un laboratori on s'analitza i s'estudia. Les anàlisis poden incloure: estudis genètics, mesures dels nivells d'alfa-fetoproteïna<sup>12</sup> i a més, un cultiu per buscar possibles infeccions.

Els resultats dels estudis genètics arriben al pacient aproximadament amb dues setmanes. Tot i que el temps sol dependre del laboratori on es duu a terme l'estudi.

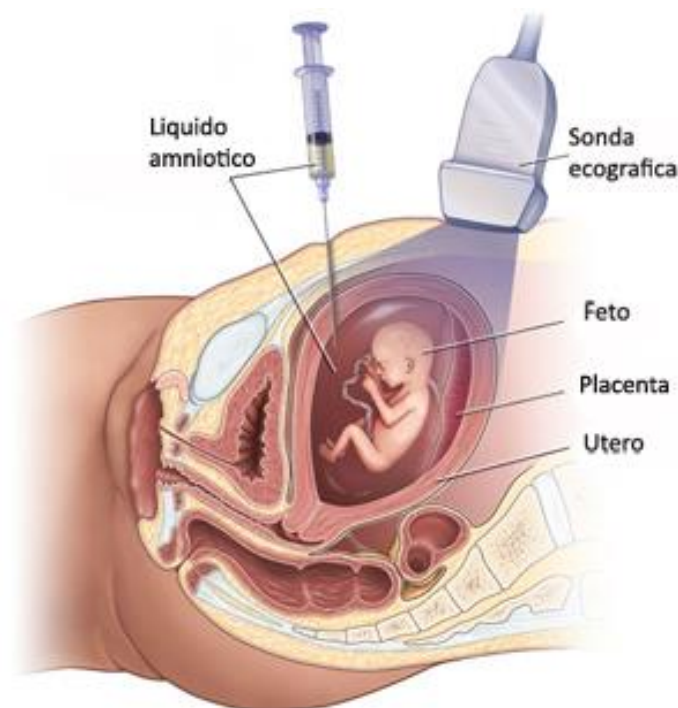


Figura 5. Esquema d'una amniocentesi. Font: [http://www.gravidanzaonline.it/indagine\\_diagnostica/amniocentesi.htm](http://www.gravidanzaonline.it/indagine_diagnostica/amniocentesi.htm)

<sup>12</sup> (AFP) És una proteïna produïda pel fetge i el sac vitel·li d'un fetus durant l'embaràs. Els nivells d'AFP disminueixen poc després del naixement. Aquesta proteïna probablement no tingui cap funció normal en els adults.

Pel que fa als tipus d'estudis possibles en el líquid amniòtic, trobem: el cromosòmic, el bioquímic i el molecular.

L'estudi cromosòmic és un estudi basat en les cèl·lules cultivades en divisió. L'estudi bioquímic és en sobrenedant o en cèl·lules en cultiu, i per últim, l'estudi molecular se centra en l'ADN extret de cèl·lules cultivades. En aquests casos, però, es tendeix a preferir una biòpsia de còrion perquè es disposa de més material fetal i a més a més, el diagnòstic es pot fer abans.

També cal comentar que al moment de realitzar l'estudi al laboratori presenta un avantatge, ja que la qualitat de les metafases d'aquest diagnòstic és més bona en comparació, a les metafases que s'obtenen a la biòpsia de còrion, en aquesta segona els cromosomes són més curts.

Per realitzar-lo, es poden utilitzar dues tècniques bàsiques de cultiu: l'*in situ* i en flascó.

En la tècnica *in situ*, les cèl·lules es fan créixer en colònies sobre cobreobjectes que després són directament processats per obtenir cromosomes, els quals es tenyeixen i s'observen al microscopi. En aquesta tècnica cada colònia procedeix d'una cèl·lula inicial. En canvi en la tècnica en flascó, les cèl·lules creixen en mono-capa damunt del fons del flascó, es desenganxen amb tripsina<sup>13</sup>, es processen en suspensió i es fan preparacions cromosòmiques. Durant aquest procés es perd material.

Cal destacar, que per tal d'obtenir un bon diagnòstic citogenètic, independentment del mètode de cultiu utilitzat, s'ha de fer el comptatge d'un mínim de 10 cèl·lules.

L'amniocentesi té una precisió superior al 99% per al diagnòstic de la Síndrome de Down. Referent al risc de pèrdua gestacional és de l'1% i per tant, no es considera apropiat aplicar-la a totes les gestants, només a aquelles que presenten un risc més elevat de tenir un fill amb alguna anomalia. Tot i que com he comentat, els riscos de l'amniocentesi són mínims, infreqüentment pot causar infeccions o lesions al nadó, avortaments espontanis, i fins i tot, escapament de líquid amniòtic o sagnat vaginal.

---

<sup>13</sup> Proteasa que intervé en la digestió i que es forma a l'intestí prim.

## 4.6 Una de les noves tècniques aplicades al diagnòstic prenatal

### 4.6.1 Hibridació *in situ* (Hibridació *FISH*)<sup>14</sup>

La hibridació *in situ* (*HIS*) és un mètode que s'utilitza en diferents camps experimentals i clínics de la genètica, la qual combina tècniques citogenètiques amb tècniques moleculars.

L'aplicació més utilitzada de la *HIS* en el diagnòstic prenatal és l'anomenada *FISH* (Hibridació *in situ* per fluorescència). La *FISH* és una tecnologia que utilitza sondes de ADN<sup>15</sup> marcades amb un fluorescent per detectar o confirmar anomalies gèniques o cromosòmiques que generalment, estan més enllà de la capacitat de resolució de la citogenètica habitual.

En primer lloc, la mostra de ADN, és a dir, els cromosomes metafàsics o nuclis en interfase, es desnaturalitzen. Procés en el qual se separen les fibres complementàries de l'estructura bicatenària en doble hèlix del ADN. Llavors, a la mostra desnaturalitzada se li adhereix una sonda específica per a cada mostra, que s'associarà al ADN de la mostra en el lloc anomenat diana, en el procés d'hibridació, on es torna a formar una doble hèlix. La sonda està marcada amb un fluorescent, que emet un senyal que es pot observar mitjançant un microscopi de fluorescència. D'aquesta manera, la mostra de ADN es pot classificar segons la presència o absència del senyal, la qual cosa permet observar la presència o absència de la seqüència diana en l'ADN cromosòmic.

La *FISH* resulta molt útil en el moment en què es disposa d'un nombre molt baix de cèl·lules, com per exemple quan s'estudien les cèl·lules fetals de sang materna. A més, permet obtenir un resultat fiable del 95% de les trisomies més freqüents en nounats i del sexe fetal, d'entre 24 a 48 hores, després de l'extracció de la mostra.

Hi ha dues maneres d'aplicar aquesta tècnica: en cèl·lules en estat de metafase o en cèl·lules en estat d'interfase.

---

<sup>14</sup> Exemplificat a l'annex C. I a més, podem trobar una altra nova tècnica aplicada al diagnòstic prenatal: la *Microarrays*, a l'annex D.

<sup>15</sup> Fragment d'ADN de longitud variable (generalment d'una longitud de 100 a 1.000 bases) que s'utilitza en les mostres que contenen ADN per detectar la presència de nucleòtids amb seqüències complementàries a la seqüència de la sonda.

La **FISH de metafase** s'aplica sobre cèl·lules en metafase per detectar microdelecions específiques, les quals no es poden detectar amb la citogenètica habitual a causa de la capacitat de resolució que té. A més, també es pot utilitzar per identificar material extra d'origen desconegut i pot ser d'ajuda en casos on és difícil determinar si un cromosoma té una delecio simple o si està implicat en una reorganització. D'altra banda, la *FISH* de metafase pot detectar alguns dels reordenaments específics que s'observen en certs tipus de càncer.

Algunes de les síndromes que es poden diagnosticar mitjançant aquesta tècnica són: la *Síndrome del miol (cri-du-chat)*, la *Síndrome de Kallman*, la *Síndrome de Miller-Dieker*, la *Síndrome de Williams*, la *Síndrome de Smith-Magenis*, entre d'altres.

D'altra banda, la **FISH d'interfase** es pot utilitzar sobre cèl·lules en interfase, per tal de determinar el nombre de còpies d'un o diversos cromosomes o per detectar algunes reorganitzacions específiques que són característiques de certs tipus de càncer. L'avantatge principal d'aquest tipus de *FISH* és que es pot realitzar molt ràpidament si és necessari. Normalment el resultat s'obté al cap de 24 hores, ja que no requereix cultiu per a la proliferació de les cèl·lules.

Un bon exemple de *FISH* d'interfase és l'assaig d'aneuploidia que es realitza sobre cèl·lules provinents de líquid amniòtic quan hi ha una forta evidència de la presència d'una de les trisomies més comunes o quan es vol verificar un resultat d'algun altre diagnòstic prenatal realitzat. En casos com aquests, es desnaturalitzen els nuclis de la mostra i s'hibriden amb sondes específiques per als cromosomes que més probabilitat tenen de donar problemes, és a dir, els cromosomes 13, 18, 21, X i Y.

En cas que el cariotip no presenti cap anomalia, s'observen dues còpies del cromosoma 18, del 13 i del 21, si és un nen, es distingeix una còpia del cromosoma X i una còpia del cromosoma Y, en canvi, si és una nena, s'observen dues còpies del cromosoma X.

En definitiva, la *FISH* és molt útil per detectar totes aquelles petites alteracions en qualsevol dels cromosomes inapreciables a la resolució dels estudis prenatals habituals, possiblement, esdevindrà una de les grans eines pel futur del diagnòstic prenatal.

## 4.7 Errors i límits en el diagnòstic prenatal

La probabilitat que un nadó neixi amb una malformació congènita varia entre el 6 i el 7%. Un 10% d'aquestes són d'origen genètic, dins les quals, les anomalies cromosòmiques són les més freqüents.

Val la pena remarcar que moltes anomalies no es detecten fins que no es manifesten alguns dels seus símptomes en edats adultes, a més, moltes malformacions passen desapercibudes, ja que són considerades menors. Així doncs, des d'un punt de vista teòric, les malformacions possibles existents es consideren molt superiors a les registrades.

També, s'ha de tenir en compte que quatre de cada mil adults són portadors d'una cromosomopatia. Aproximadament la meitat d'aquestes es presenten de forma equilibrada, les quals generalment no causen cap repercussió fenotípica en el portador, però sí que existeix la possibilitat de l'aparició de problemes reproductius.

Qualsevol gestant té un risc potencial de tenir un fill amb una malformació congènita i per això, les tècniques utilitzades han de ser el màxim d'eficaces i fiables, és a dir, han de reduir el percentatge més gran d'errors en la detecció del cariotip.

En el diagnòstic prenatal les paraules *error* i *límit* tenen dos significats ben diferenciats. S'anomena *error* tot el considerat un problema en l'anàlisi o en la interpretació dels resultats. I es considera un *límit* aquell problema intern al diagnòstic citogenètic prenatal.

Els errors possibles del diagnòstic prenatal són els següents:

- Contaminació materna. La qual es pot trobar en qualsevol dels teixits que s'utilitzen en el diagnòstic prenatal per a l'obtenció del cariotip fetal.

- Mosaics, els quals són un dels principals problemes del diagnòstic prenatal congènit. Es considera un mosaic quan es produeix una distribució anòmala dels cromosomes durant la divisió cel·lular post-zigòtica, la qual produeix una o més línies cel·lulars amb diferent constitució cromosòmica que coexisteixen en un mateix individu. Els efectes fenotípics dels mosaics depenen dels cromosomes involucrats, la seva distribució en els diferents teixits i del desenvolupament en el qual s'origina la línia anòmala. Per verificar l'observació d'un mosaic és necessari que aquest

estigui present en més d'un teixit fetal o en diversos cultius cel·lulars. El percentatge de la incidència d'una sola cèl·lula alterada és del 2 a 5% i de diverses és d'un 1,5%.

- Quantitat i qualitat de la mostra. Hi ha una certa dificultat en l'extracció de la mostra, sigui per la posició fetal o per la localització de la placenta. De manera que, a vegades es poden extreure mostres, sobretot en el cas de les vellositats, amb una quantitat o qualitat insuficients per un bon diagnòstic.

- Pèrdua fetal. És difícil precisar el perill exacte de cada una de les tècniques. No obstant això, el percentatge de pèrdua fetal va directament relacionat amb l'experiència de l'operador.

- Anomalies estructurals heretades equilibrades. Aquestes són degudes a la formació de petites trisomies o delecions en la recombinació cromosòmica en la profase de la meiosi. La incidència és d'un 2%.

- Anomalies sexuals. Són aquells casos de feminització testicular en els quals s'informa la gestant o a la parella que tindran un fill masculí, però finalment, resulta ser una femella, o a la inversa. Aquests casos s'anomenen *barons XX*.

- Polimorfismes cromosòmics. Són l'augment de la mida dels cromosomes número 1, 9 o 16, el qual no afecta el fenotip. Aquests, es poden confondre per altres cromosomes o no ser reconeguts.

- Problemes cromosòmics detectables a través d'un estudi en la meiosi. Només un 7% de les parelles infèrtils o estèrils presenten aquest tipus de problemes.

- Errors humans.

- Exclusió lògica. Es produeix quan una parella o una gestant pateix una anomalia genètica.

Així doncs, podem concloure que per reduir el nombre d'errors és fonamental l'experiència del genetista, sobretot en l'anàlisi de vellositats coriòniques. Ara bé, cal comentar que només un 2% dels diagnòstics prenatals citogenètics presenten algun problema.

## 4.8 Consell genètic en cromosomopaties

El consell genètic es basa en un diagnòstic precís del pacient i en la història familiar d'aquest. És el conjunt d'informació sobre les repercussions d'una malaltia genètica que rep un pacient o la seva família.

La informació que hi inclou són tant els aspectes diagnòstics i pronòstics com l'avaluació més exacte possible del risc del pacient o dels membres de la seva família de desenvolupar o transmetre la malaltia. Dins dels aspectes diagnòstics s'hi inclou la possibilitat del diagnòstic de portadors i malalts presimptomàtics i de diagnòstic prenatal. Moltes vegades per elaborar-lo són necessaris els coneixements d'un equip multidisciplinari.

El primer pas necessari i imprescindible per poder donar un bon consell genètic és arribar a un diagnòstic correcte. Per arribar a aquest diagnòstic s'ha d'idear una història clínica detallada, s'ha de fer una exploració física i també s'han d'elaborar les exploracions complementàries que es considerin necessàries. També és molt important analitzar l'arbre familiar del pacient per poder establir el tipus d'herència, que aquest pot ser propi i característic de la malaltia diagnosticada o variar en diferents famílies. I a més a més, també resulta útil per poder determinar el risc dels familiars de tenir o transmetre la malaltia i descobrir el seu estat de portadors o malalts asimptomàtics.

## 5. Part pràctica

En aquest punt hi trobarem la informació necessària sobre el cas que he seguit i estudiat en el diagnòstic prenatal que he elaborat jo mateixa. A més d'això, exposo informació sobre el procés de cadascun dels diagnòstics i anàlisis que estudia el diagnòstic prenatal que vaig poder observar.

Vaig tenir la gran sort de poder visitar un laboratori, concretament el laboratori d'anàlisis *Echevarne*, un lloc on es dediquen al diagnòstic prenatal. En aquest laboratori les mostres prenatales que s'estudien són el líquid amniòtic, les vellositats coriòniques, les restes d'avortaments i la sang fetal.

Allà em van deixar estudiar un cas d'una dona embarassada de bessons que va demanar de fer-se un diagnòstic prenatal, perquè quan va anar a fer-se la primera visita de seguiment habitual de l'embaràs, al gener del 2016, se li va detectar un problema.

A partir d'una mostra de líquid amniòtic d'aquesta pacient, vaig poder fer un seguiment i realitzar tot el procediment de l'amniocentesi des de l'inici, el moment d'arribada de la mostra, fins al final, l'observació a través del microscopi i la comparació dels meus resultats amb els quals van obtenir allà.

A més, com he comentat anteriorment, vaig poder assistir en cadascun dels processos que es realitzen per cada una de les mostres prenatales que estudia aquest laboratori, amb els materials i mecanismes corresponents.

Altrament, exposo tota la informació que els professionals del laboratori em van oferir en ensenyar-me la seva feina.

### 5.1 Hipòtesis

La hipòtesi que em vaig plantejar és a partir del cas que he exposat anteriorment.

La meva pacient era una dona embarassada de bessons amb una edat de 39 anys. Ecogràficament se li va observar un plec nucal a cadascun dels seus dos fetus. Com que un plec nucal se sol associar amb la síndrome de Down, de seguida se li va



plantejar l'opció d'aplicar-li una amniocentesi, per tal de confirmar o descartar aquesta possibilitat en ambdós fetus. La pacient va acceptar fer-se aquest test prenatal invasiu, ja que el risc que tenien els dos nadons de patir la trisomia 21 era molt elevat.

La hipòtesi que em vaig plantejar quan se'm va donar tota la informació necessària sobre aquesta pacient i de cadascun dels seus fetus, és la següent:

**La probabilitat que tant un nadó com l'altre tinguin la síndrome de Down és molt alta. Ho considero així tant per l'evidència del plec nucal en l'ecografia com per l'elevada edat materna.**

## 5.2 Procés diagnòstic

### 5.2.1 El meu seguiment de tot el procés de diagnòstic prenatal en líquid amniòtic

Per començar, en el laboratori d'anàlisi *Echevarne*, just en el moment en què arriba una mostra, els seus treballadors la registren dins d'una llibreta pròpia i a la vegada, també queda registrada a l'ordinador. Aquesta llibreta, que és d'ús pràctic per al dia a dia, conté un número identificatiu donat per a la unitat de qualitat (QAU)<sup>16</sup>. A més, és on s'apunten totes aquelles dades que faciliten l'estudi de la mostra prenatal de cada pacient: les setmanes de gestació, l'edat, l'existència d'algun índex de risc elevat, com per exemple, un test prenatal no invasiu anterior patològic, entre d'altres.

Així doncs, al ja estar registrada, ja que ja havien estudiat aquest cas anteriorment, vaig portar la mostra a l'anomenada cabina estèril. Allà, vaig agafar el tub de la mostra de líquid amniòtic i la vaig repartir en dos tubs estèrils de fons cònic per poder-la centrifugar, per tal de concentrar les cèl·lules.

Tant en líquid amniòtic com en vellositats coriòniques la *Societat Espanyola de Genètica Humana* recomana estudiar 20 metafases en total, en el laboratori *Echevarne* ho compleixen.

Seguidament, vaig afegir als tubs un medi especial per estimular les cèl·lules fetals. En el cas d'aquest laboratori es fa servir un medi anomenat *BioANF-1*, per al primer tub, i a més en aquest s'hi afegeix penicil·lina per evitar contaminacions i glutamina, per enriquir el medi. Pel que fa al segon tub, s'utilitza *BioANF-2*, el qual no cal suplementar-lo perquè ja conté tots els nutrients necessaris. Es fan servir dos medis perquè en el cas que un sortís erroni, estigués contaminat o tingués qualsevol tipus d'error, seria la manera d'assegurar que almenys un cultiu de líquid amniòtic creixi correctament, es pugui estudiar i se'n pugui obtenir un cariotip per poder donar un resultat òptim.

Llavors, quan a cada tub se li va introduir el seu medi corresponent, vaig col·locar els dos tubs dins d'una centrifugadora per centrifugar-los. Normalment se centrifuga a 1300 revolucions per minut durant 6 minuts.

---

<sup>16</sup> Unitat que gestiona tots els temes de qualitat del laboratori.

Un cop van estar centrifugats els vaig tornar a posar a la cabina estèril. Allà amb una pipeta vaig treure el sobrenedant deixant només el *pelet*<sup>17</sup>.

Quan va estar introduït el *pelet* en els flascons amb el seu medi corresponent, vaig posar-los a l'incubador de  $CO_2$ . L'incubador no ha d'estar tapada del tot, per tal que entri  $CO_2$ , ha d'estar a una temperatura de 37 °C i a un 5% de  $CO_2$ . Aquestes determinades condicions fan que es mantingui un pH adequat perquè les cèl·lules tinguin les condicions òptimes per dividir-se, és a dir, s'intenta reproduir el seu medi natural. Un pH més àcid o més bàsic podria produir la mortalitat de les cèl·lules, es perdria el cultiu i no es podria fer l'estudi.

Segons la mostra prenatal que s'estudia el temps d'incubació és variable. En el cas del líquid amniòtic el temps és de dues hores, en les vellositats coriòniques només una hora i en la sang fetal varia entre una hora i hora i mitja.

Passats els 10 dies d'incubació, els vaig treure i els hi vaig afegir dues pipetes d'un medi nou. Aquest medi s'intenta preparar normalment cada dia i si no és el cas, es pot aplicar amb màxim de dos o tres dies d'antiguitat, ja que si no, no es conservarien totes les seves propietats.

Al cap de dos o tres dies després del canvi de medi, se solen tenir entre 5 o 6 clons de bastantes cèl·lules en divisió, aquestes es veuen a través del microscopi més refringents. Per aquest motiu, al cap de tres dies es procedeix a realitzar la tècnica anomenada *sacrificat* de la mostra. Tècnica per la qual s'obtenen les metafases per poder fer l'estudi del cariotip. Per realitzar-la, primer de tot, s'afegeix *colcemid*<sup>18</sup>. S'intenta aturar la divisió en el moment de l'estat de metafase, ja que és quan els cromosomes estan més condensats. Seguidament, s'hi produeix un xoc hipotònic<sup>19</sup> mitjançant dues gotes de clorur potàssic. Depenen de la mostra, varia el temps del xoc hipotònic, ja que el que interessa és tenir els cromosomes més llargs i menys separats possibles. Per aconseguir-ho s'ha de jugar amb el temps per intentar arribar a l'equilibri que es busca.

Cal tenir en compte que poden influir diversos afers en el moment del xoc hipotònic, com ara, la presència de contaminació materna.

---

<sup>17</sup> Nom que rep la el conjunt de les cèl·lules fetals que han precipitat al fons del flascó. Serveixen per a l'estudi del cariotip.

<sup>18</sup> Substància que produeix la interrupció de la meiosi de les cèl·lules en l'estat de metafase.

<sup>19</sup> Medi menys concentrat que el present.

Quan s'ha fet el xoc hipotònic es realitzen una sèrie de rentats amb un fixador anomenat *Carnoy* (3/4 parts de metanol i 1/4 part d'acètic). Segons la mostra que s'estudii es fan d'entre 3 o 4 fixacions, és a dir: centrifugar, treure el sobrenedant i afegir-hi *Carnoy*, deixar-ho reposar d'entre 5 a 10 minuts i així successivament fins a les vegades necessàries. No és bo fixar-ho massa, ja que es podria perdre material.

Quan la mostra està fixada es fan les extensions. Per cada flascó s'han de fer dues extensions, ja que normalment s'intenta realitzar l'estudi d'una mateixa mostra entre dues persones diferents, per tal de poder observar el màxim de coses possibles. Per fer-les s'agafen dos portaobjectes de vidre esmerilats amb una banda mate. Sobre els portaobjectes, els quals normalment es mantenen amb alcohol per tenir-los desengreixats i nets, mitjançant una pipeta, s'hi afegeixen gotes de la mostra fins a obtenir-ne la quantitat de metafases suficients per poder fer l'estudi. És a dir, fins a obtenir 20 metafases. Per tant, aproximadament en un portaobjectes hi ha d'haver 10 metafases i en l'altre 10 més.

Un cop fetes les extensions, abans de procedir a l'estudi, es deixen reposar durant un dia perquè envelleixin les metafases. Passat aquest dia, es procedeix a la tinció, la qual es fa amb un colorant anomenat *Wright*. Després de la tinció, es renten amb aigua de l'aixeta i es deixen assecar a l'aire lliure.

És important deixar passar aquest dia d'envelliment abans de realitzar qualsevol tipus de tinció, ja que d'aquesta manera es deixen reposar els cromosomes i al moment de posar el colorant, aquest penetra amb més facilitat entre els enllaços de les cromàtides i així queden millor tenyits i això facilita la distinció del patró de bandes.

Finalment, vaig iniciar l'estudi a través del microscopi òptic. Aquest està connectat amb un ordinador amb un programa anomenat *cytovision*, per tal de poder fer un tractament de la imatge i poder donar un cariotip amb més qualitat.

Els patrons de les bandes que ofereix la tinció em van permetre veure si els cromosomes patien alguna anomalia estructural, també vaig observar si hi havia totes les parelles de cadascun dels 23 cromosomes, comparar els cromosomes entre ells, observar les coincidents o no coincidents bandes de cada parella, entre altres coses.

## - Resultats

Els resultats que vaig obtenir després de realitzar tot el seguiment del procés diagnòstic prenatal en líquid amniòtic en cada un dels fetus del meu cas, van ser els següents:

El fetus número 1 era una nena amb el cariotip següent: **47, XX, +21**. Per tant, es va confirmar la hipòtesi que em vaig plantejar respecte a aquest fetus.

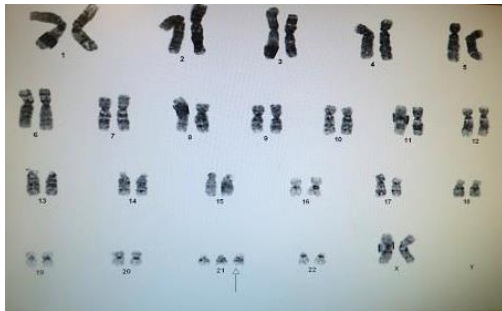


Figura 6. Cariotip número 1, feta per mi en el laboratori.

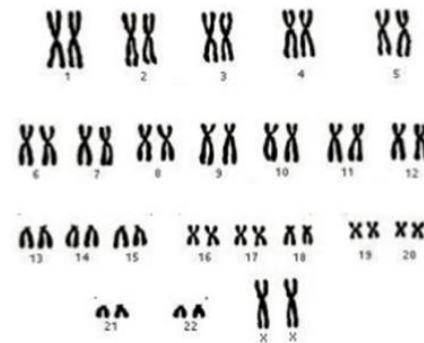


Figura 7. Cariotip femení estàndard. Font: <http://biogeomarisacr.blogspot.com.es/2015/11/lherencia-de-caracters-en-els-essers.html>

En relació amb el cariotip del fetus número 2, vaig observar que era un nen. El qual, no presentava cap cromosoma de més ni de menys, tenia 46 cromosomes, el nombre estàndard. A més, la resta de cariotip semblava aparentment normal. Per tant, no se'm va confirmar la hipòtesi per aquest segon fetus.

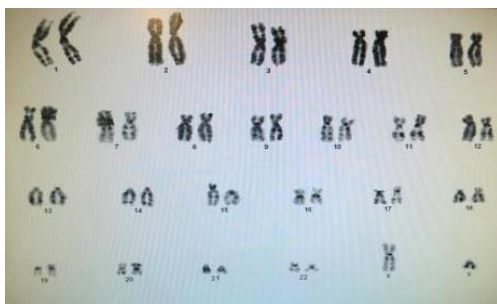


Figura 8. Cariotip número 2, feta per mi en el laboratori.

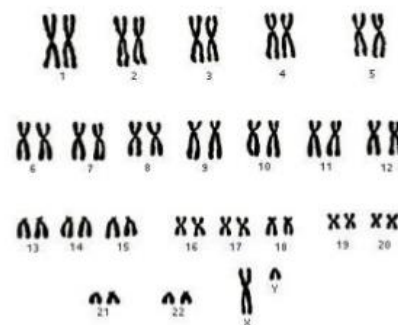


Figura 9. Cariotip masculí estàndard. Font: <http://biogeomarisacr.blogspot.com.es/2015/11/lherencia-de-caracters-en-els-essers.html>

Per acabar, com que en aquest laboratori s'aplica la *FISH* a una altra mostra del mateix teixit, abans de comunicar-los als pacients els resultats, per tal d'assegurar-los i confirmar-los, jo també la vaig realitzar. Per dur-la a terme, vaig utilitzar les sondes de ADN pels cromosomes 13, 21 i per separat, les sondes dels cromosomes 18, X i Y en cadascun dels dos fetus.

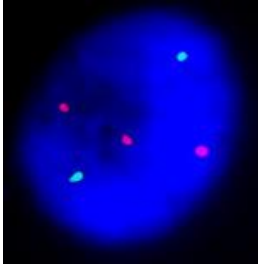


Figura 10. FISH amb trisomia 21. Font: [http://genetik-praxis.de/leistungen\\_2.html](http://genetik-praxis.de/leistungen_2.html)

En el primer cas, van aparèixer 2 senyals de color verd, les quals indiquen els cromosomes 13. I respecte als senyals vermells, els quals indiquen els cromosomes 21, en van aparèixer 3. Per tant es va reafirmar el resultat de la síndrome de Down obtingut i la hipòtesi.

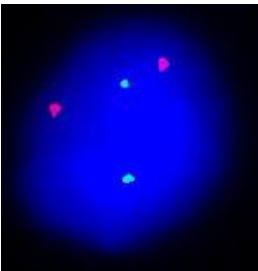


Figura 11. FISH normal 13/21. Font: [http://genetik-praxis.de/leistungen\\_2.html](http://genetik-praxis.de/leistungen_2.html)

I respecte al fetus número 2, van aparèixer dos senyals verds i dos de vermells, el nombre estàndard. Per tant, també es van confirmar els resultats obtinguts. Però conseqüentment, tal com vaig observar amb els primers resultats, no es va poder confirmar la hipòtesi inicial per aquest.

Així doncs, seguint el mètode científic, com que pel segon cariotip no se'm va validar la hipòtesi plantejada, vaig reescriure'n una de nova.

### - Nova hipòtesi

**El fetus número 2 no presentarà cap anomalia cromosòmica, ja que les característiques del seu cariotip corresponen a les d'un cariotip estàndard.**

Tot i així, quan vaig tenir l'estudi acabat i vaig obtenir els meus resultats, els vaig comparar amb els de l'estudi anteriorment realitzat en el laboratori *Echevarne*. Així doncs, vaig descobrir que els resultats respecte al primer fetus coincidien. En canvi, respecte al fetus número 2, em vaig assabentar que també se li havia elaborat un *cariochip* en un altre laboratori.

Amb aquest *cariochip* es va poder observar que aquest fetus tenia els cromosomes número 9 més llargs de l'habitual i a més, se li va trobar una deleció terminal al final dels braços llargs d'un dels cromosomes 14. Els problemes que ocasiona aquesta deleció són retard mental i dis-morfologia facial. Aquesta deleció en ser tan petita va resultar inapreciable en el cariotip de la tècnica utilitzada en el laboratori i per això, aparentment em va semblar un cariotip estàndard. De manera que el cariotip del segon fetus va resultar ser el següent: **(46, XY, del(14)(q31)**.



Figura 12. Deleció al cromosoma 14, feta per mi en el laboratori.



Figura 13. Deleció al detall, feta per mi en el laboratori.

Per tant, podem observar que tampoc es va complir la segona hipòtesi formulada pel segon fetus.

### - **Cariochip**

Un *cariochip* és una eina diagnòstica que permet analitzar el genoma humà amb l'objectiu d'identificar les alteracions cromosòmiques responsables de malformacions congènites o trastorns intel·lectuals. Es realitza mitjançant la hibridació de l'ADN de cèl·lules fetals o de la sang de l'individu sobre un microxip genòmic, el qual permet identificar aquestes alteracions.

Els beneficis que presenta en comparació a les tècniques convencionals són una major rapidesa i l'obtenció dels resultats és a partir d'una setmana (segons el tipus i el volum de mostra). A més, té una resolució més elevada i permet l'observació d'alteracions cromosòmiques que passen desapercebudes en el cariotip convencional, ja que aquesta tècnica comporta una interpretació diagnòstica que permet la identificació de més de 250 síndromes.

## 5.2.2 Altres processos de diagnòstic prenatal

### - **Procés diagnòstic prenatal en còrion**

El cultiu de les vellositats coriòniques és curt, concretament és de 24 hores. Un dia és un temps suficient perquè creixin les cèl·lules, ja que hi ha una divisió molt elevada d'aquest material i s'obtenen les metafases necessàries. És una divisió tan ràpida que si s'agafés la mostra de vellositat coriònica acabada d'extreure i se sacrificués, ja hi hauria les metafases necessàries per estudiar la mostra. Però per tal d'assegurar-ho es fa un cultiu.

Inicialment, en el laboratori, igual que amb una mostra de líquid amniòtic es registra la mostra de vellositat en la llibreta d'entrada pròpia.

Tot seguit, es porta la mostra a la cabina estèril. Allà, mitjançant una pipeta, es treu la mostra i sense agafar medi es posa en una placa de petri petita estèril. Per mitjà d'una agulla estèril se separa la mostra de qualsevol contaminació materna present. Quan està neta s'afegeix una pipeta i mitja de medi *RPMI 1640* suplementat amb sèrum fetal, amb penicil·lina i glutamina.

Seguidament es posa a l'incubador de  $CO_2$  amb les mateixes condicions que una mostra de líquid amniòtic. S'incuba durant 24 hores, i després s'hi afegeix *colcemid*. Seguidament, durant una altra hora es torna a posar a l'interior de l'incubador de  $CO_2$  i després es fa un xoc hipotònic.

A continuació es fan les fixacions, per fer-les s'agafa la mostra de la placa de petri i es posa en un tub de fons cònic per poder manipular millor la mostra. També es fan les fixacions amb la mateixa concentració de *Carnoy* utilitzades en una mostra de líquid amniòtic.

Una vegada fetes, es fan les extensions, aquestes es poden fer al mateix dia o un dia després. En una mostra de vellositat coriònica, es fan d'entre 5 o 10 extensions. Les extensions en ser un teixit, es fan a partir de clons cel·lulars. A més, també es reparteix l'estudi de les extensions entre dues persones, que normalment aquestes són de trossos diferents, tot depèn del volum que s'obté de la mostra, ja que també s'intenten observar 10 metafases. Per fer-les s'agafa un tros de mostra de l'interior dels tubs i es posa en una placa de petri una mica inclinada i s'afegeix *Carnoy* molt concentrat (1/4 parts de metanol i 3/4 parts d'acètic), perquè pugui trencar el teixit i surtin les metafases. Es deixa reposar durant 5 minuts, i llavors amb una pipeta s'agafa el fixador *Carnoy*, del voltant del teixit, i s'introdueixen dues o tres gotes damunt d'un portaobjectes prèviament desengreixat i net.

Seguidament, s'introdueix el portaobjectes dins d'un calefactor damunt d'una placa extensora, que aquesta pot ser manual o automàtica. Quan les gotes estan extenses i el portaobjectes està sec, s'observa amb el microscopi per tal de comprovar que hi ha les metafases necessàries. Seguidament, com en el líquid amniòtic, es deixen envellir durant un dia.



El mètode de tinció en el procés de diagnòstic prenatal en còrion, és idèntic que el del líquid amniòtic i a més, s'utilitza el mateix colorant. I passat el temps necessari, també es procedeix a l'observació amb el microscopi òptic.

#### **- Procés diagnòstic en avortaments**

En una mostra de resta d'avortament es fa un cultiu de teixit en flascons amb el plàstic tractat perquè s'hi enganxin les cèl·lules fetals. Dins d'un d'aquests flascons s'hi posa la mostra del teixit, el qual pot ser un tros de placenta, un tros de pell del fetus, entre d'altres. D'aquest tros de teixit s'anomena *splant*, normalment se'n posen 4, tot i que la quantitat varia segons el laboratori.

Aquest cultiu és molt llarg, ja que el creixement d'aquest teixit és molt més lent, ja que són teixits provinents de morts fetals amb poca anterioritat i això comporta que l'activitat de les cèl·lules ha disminuït.

Els *splants* s'enganxen al plàstic i allà comencen a dividir-se formant colònies i clons. Al cap de 10 dies es neteja la mostra, és a dir, es treuen els *splants*. Llavors, en el tub només hi queden les cèl·lules clòniques i s'hi afegeix un medi nou, que aquest estimula la seva divisió fins a arribar al moment en què es pot fer el *sacrificat* per fer les extensions. Aquesta tècnica és la mateixa que l'anomenada anteriorment, l'única cosa que varia és la quantitat de *colcemid*.

Després de fer les extensions suficients, es procedeix a la tinció, aquesta és la mateixa que la que es realitza amb el líquid amniòtic i les vellositats coriòniques. I finalment, passat el temps necessari, s'observa a través del microscopi òptic.

#### **- Procés de l'anàlisi citogenètic en sang perifèrica**

La duració del cultiu de sang perifèrica és de 72 hores. Primer de tot, com en totes les altres mostres, es registra en la llibreta del laboratori. Tot seguit, es posa la sang dins d'un tub de fons cònic on se li introdueix un medi similar al líquid amniòtic. Després d'aquestes 72 hores es fa l'extracció. Seguidament, de la mateixa manera que en les altres mostres es realitza el *sacrificat*, per tal de parar la divisió en l'estat de metafase, a continuació es fan les fixacions i les extensions. Un cop fetes, també es deixa envellir durant un dia, es fa la tinció i per últim, l'estudi amb el microscopi.

## 6. Conclusions

Encara que en el meu treball només he estudiat un cas determinat i extrapolar-lo a tots els casos que es podrien dur a terme en qualsevol diagnòstic prenatal no seria científic, podem dir, que tot i tenir proves a favor o saber que la gestant compleix certs dels marcadors d'alerta, com per exemple en el meu cas; els plecs a la nuca i l'elevada edat materna, cal realitzar totes les proves convenientes i necessàries per poder reafirmar la hipòtesi, descartar-la o fins i tot, descobrir coses impensables o sorprenents i poc habituals.

El comentat anteriorment, queda demostrat en el cas particular que vaig analitzar, si recordem la hipòtesi inicial:

**La probabilitat que tant un nadó com l'altre tinguin la síndrome de Down és molt alta. Ho considero així, tant per l'evidència del plec nual en l'ecografia com per l'elevada edat materna.**

Així doncs, podem observar que la hipòtesi queda contrastada en el cas pràctic i la fonamentació teòrica. Tal com hem vist, la hipòtesi només es va confirmar pel que fa al primer fetus, ja que es tractava d'un nadó diagnosticat amb la síndrome de Down. I per contra, l'altre cariotip, el del fetus número 2, el qual també estava diagnosticat amb la síndrome de Down, em va semblar igual que un cariotip estàndard. A causa d'aquest fet, seguint el mètode científic, em vaig replantejar una nova hipòtesi per aquest, la qual al final també va resultar ser errònia en comparar-la amb els resultats obtinguts del laboratori.

Basant-me en l'après i vist, penso que és molt important fer-se qualsevol dels diagnòstics prenatals en cas de tenir encara que només sigui un dels indicadors expressats en la part teòrica. A més, també podem constatar que resulta favorable realitzar-se el màxim de proves possibles, tal com s'ha demostrat en el cas que vaig seguir. Gràcies a l'elaboració d'un *cariochip*, es va poder detectar que el fetus número 2, el que semblava totalment sa, patia una deleció i tenia un cromosoma més llarg del considerat normal, tot i que aquest segon fet era innocu, ja que no causava cap efecte negatiu pel fetus.

A més a més, aquest fet demostra que depenent de la tècnica utilitzada en cada laboratori, coses tan petites com aquesta, poden passar desapercebudes i aquestes resulten tant o més importants que qualsevol altra anomalia. No obstant això, actualment la tecnologia avança molt ràpidament i les noves tècniques de diagnòstic prenatal guanyen més importància.

A més, considero que totes les gestants podrien fer-se un diagnòstic prenatal, sense tenir factors que comportin risc, ja que molts casos d'anomalies, majoritàriament la de la síndrome de Down, apareix en dones que no presenten cap dels indicadors.

En coneixement de tot el que he après he pogut observar que el diagnòstic prenatal permet seguir l'evolució de l'embrió i detectar possibles cromosomopaties per establir-ne solucions. És un progrés per a la ciència, ja que ofereix la recerca en alternatives diferents de l'avortament. Gràcies a aquest tipus de diagnòstic, malalties que eren incurables, han deixat de ser-ho gràcies a la investigació d'aquestes alteracions i la seva contribució ha disminuït el nombre de les morts infantils.

Una altra qüestió important és que el diagnòstic prenatal presenta moltes aplicacions que són beneficioses, especialment en els casos en els quals es pot aplicar un tractament al fetus afectat o si es pot ajudar als pares respecte a futurs riscos de reproducció. No obstant això, aquests usos justificables no haurien de veure's utilitzats pel fet de consentir que les tècniques de diagnòstic prenatal s'estiguin convertint en una pràctica d'exercici d'avortament selectiu.

D'altra banda, cal dir que en ser malalties provocades per l'atzar és difícil prevenir el nombre més gran de malalties cromosòmiques, ja que l'atzar és un factor incontrolable. Però considero que podríem fer tot el possible per tal d'evitar-ne la quantitat més elevada possible, com per exemple, evitar certs marcadors perillosos com el d'una edat molt avançada de gestació.

Un altre punt important és que si una dona o una parella decideix sotmetre's a proves prenatales especialitzades, ha o han d'estar preparats i conscienciats per a la possibilitat que aquestes detectin certes anomalies. Saber que el teu nadó sofrirà alguna malaltia pot suposar una càrrega per a la família durant l'embaràs, generant por i ansietat. No obstant això, conèixer la situació del fetus durant l'embaràs, abans del part, és la millor preparació possible tant per als pares com per a l'equip mèdic.

En conèixer la malaltia del fetus de forma primerenca, els futurs pares poden informar-se i rebre assessorament mèdic i psicològic sobre aquest tema. A més, d'aquesta manera, tenen temps suficient per tractar la situació amb familiars i amics.

Decidir fer-se un diagnòstic prenatal pot comportar la interrupció de l'embaràs, especialment si la situació és greu i posa en perill la vida de la mare. Però cal remarcar que les proves de diagnòstic prenatal no són una mena de selecció prèvia destinada a eliminar als *bebès defectuosos*.

També s'ha de tenir present que tot i que moltes anomalies poden identificar-se mitjançant una o diverses d'aquestes proves, són mètodes limitats i les proves prenatales no detecten totes les anomalies. Encara que els resultats siguin negatius, no pot garantir-se del tot que el nadó neixi sa.

En conclusió, qualsevol dels tests prenatales que es poden dur a terme són avantatges dels quals pot disposar la societat per tal de poder saber amb anterioritat si el seu fill tindrà alguna malaltia genètica o no. Per tant, permet decidir si dur a terme una interrupció voluntària de l'embaràs o preparar i conscienciar a la dona o a la parella per la pròxima arribada d'un fill amb alguna anomalia genètica.

## 7. Bibliografia

### Fons d'informació referenciades

- Bibliografia:

BALLESTEROS, Jimeno, *Biologia 1r batxillerat*, Santillana, Barcelona 2008.

COL·LEGI DE BIÒLEGS DE CATALUNYA, Tècniques de laboratori aplicades al diagnòstic prenatal, Març 1999.

- Web grafia:

[http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/salut\\_maternoinfantil/material\\_divulgatiu/diagprenfetcatrip.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/salut_maternoinfantil/material_divulgatiu/diagprenfetcatrip.pdf)

CANAL SALUT: *Generalitat de Catalunya*.

[http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/recursos/protocols\\_i\\_recomanacions/17\\_salut\\_maternoinfantil/documents/protocoldiagnosticprenatalbreu.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/recursos/protocols_i_recomanacions/17_salut_maternoinfantil/documents/protocoldiagnosticprenatalbreu.pdf)

<http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/spanish/CVS.pdf>

ENCICLOPÈDIA.CAT <http://www.encyclopedia.cat/EC-GEC-0269739.xml>

Medline plus. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003921.htm>

LABORATORIO DE ANÁLISIS ECHEVARNE. <https://www.echevarne.com/>

<file:///C:/Users/joan%20bellver/Downloads/tmas.pdf>

BIOMODEL. <http://biomodel.uah.es/principal.htm#citogenetica>

[http://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1208/protocol\\_diagnostic\\_prenatal\\_anomalies\\_congenites\\_fetals\\_2008.pdf?sequence=1](http://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1208/protocol_diagnostic_prenatal_anomalies_congenites_fetals_2008.pdf?sequence=1)

### **Fons d'informació consultades**

DIAGNÓSTICO PRENATAL: Institut Bernabeu.

<https://www.institutobernabeu.com/es/ib/diagnostico-prenatal/#diagnosticoprenatal>

SOFTCATALÀ. <https://www.softcatala.org/>

## 8. Annexos

### Annex A

#### Tinció de la mostra:

Segons el patró de bandes que generin es poden diferenciar tres tipus de tècniques de tinció; la tinció uniforme de tot el cromosoma, la tinció de bandes al llarg de tot el cromosoma i per últim, la tinció de zones específiques.

La tinció uniforme permet distingir el centròmer dels cromosomes, la constricció primària i secundària, els telòmers, la llargada dels cromosomes, els braços i els trencaments. També permet identificar el sexe i possibles anomalies cromosòmiques numèriques i algunes estructurals. La informació que es rep d'aquesta tècnica és limitada, ja que, hi ha molts cromosomes que morfològicament s'assemblen molt i per diferenciar-los és necessari utilitzar tècniques de bandes.

Pel que fa a les tècniques de bandes, aquestes permeten observar un patró de bandeig específic per a cada parell de cromosomes homòlegs i per a cada espècie. A partir d'aquesta tècnica s'obté un cariotip humà amb molta precisió. Les tincions de bandes més freqüents són les de bandes G, aquestes s'obtenen a partir d'un envelliment de les preparacions amb aigua oxigenada al 15% durant mitja hora, seguidament es deixen assecar. Un cop seques es tenyeixen amb el colorant *Wright* durant d'entre un minut i mig a 4 minuts.

I respecte a les tincions de zones específiques, les quals es caracteritzen perquè cada tipus de banda es defineix amb tres lletres segons el patró que generen i segons la tècnica i el colorant utilitzat.

## Annex B

### Exemples d'anomalies cromosòmiques:

#### - Exemple 1:

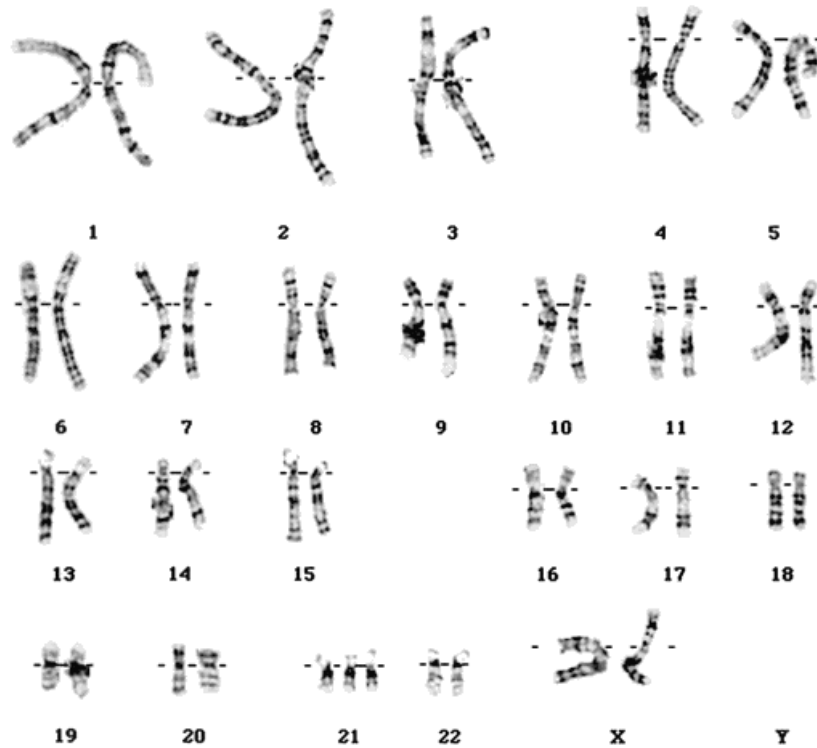


Figura 14. Cariotip femení amb trisomia 21. Font:  
<http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/tri21.htm>

Aquest cariotip és un exemple de la síndrome de Down, l'anomalia numèrica més freqüent. Es caracteritza per un cromosoma 21 extra.

El cariotip s'escriu de la següent manera: **47, XX, +21**.

- **47**: el nombre total de cromosomes (46 és el nombre normal).
- **XX**: els cromosomes sexuals (femenins).
- **+21**: indica que el cromosoma extra és un 21.



**- Exemple 2:**

Figura 15. Cariotip masculí 46, XY, inv(10)(q11.23q26.3). Font: <http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/invert10.htm>

Aquest cariotip és un exemple d'inversió, una de les reorganitzacions estructurals més freqüents. En aquest cas, un segment del braç q, o braç llarg, del cromosoma 10 de la dreta està invertit. A simple vista, si no se'n és un expert, costa reconèixer-ho. Com que les dues ruptures es troben en el braç llarg i el centròmer no està implicat, es parla d'una inversió para-cèntrica.

Aquest cariotip s'escriu: **46, XY, inv(10)(q11.23q26.3)**.

- **46**: el nombre total de cromosomes.
- **XY**: els cromosomes sexuals (masculins).
- **inv(10)**: inversió en el cromosoma 10.
- **(q11.23q26.3)**: punts de tall del segment invertit.

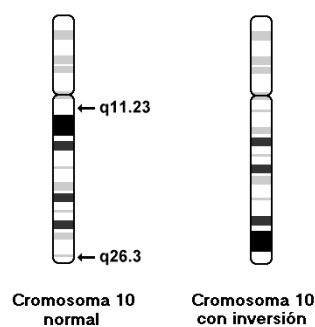


Figura 16. Inversió al detall. Font: <http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/invert10.htm>

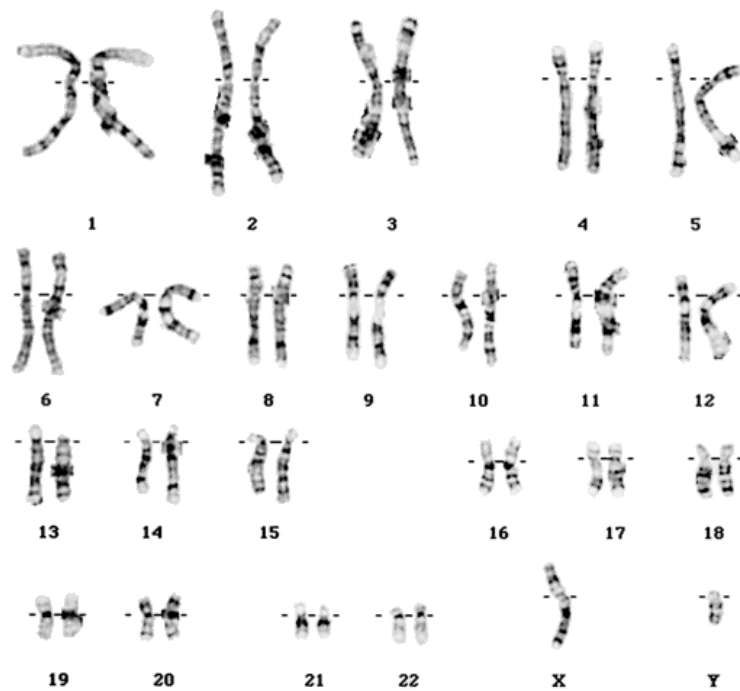
**- Exemple 3:**

Figura 17. Cariotip masculí 46, XY, t(2;15)(p11.2;q11.2). Font: <http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/trans215.htm>

Aquest cariotip conté una translocació equilibrada entre dos cromosomes. En aquest cas, un segment llarg del braç *p*, o braç curt, del cromosoma 2 de la dreta s'ha intercanviat amb pràcticament tot el braç *q*, o braç llarg, del cromosoma 15 de la dreta.

El cariotip s'escriu d'aquesta manera: **46, XY, t(2;15)(p11.2;q11.2)**.

- **46**: el nombre total de cromosomes.
- **XY**: els cromosomes sexuals (masculins).
- **t(2;15)**: translocació entre els cromosomes 2 i 15.

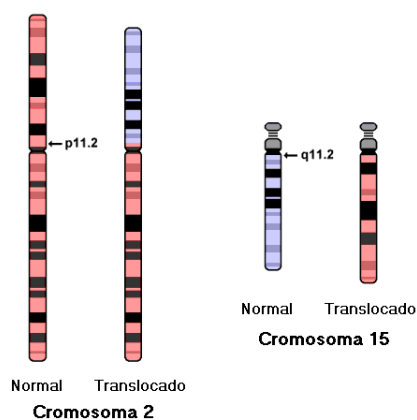


Figura 18. Translocació al detall. Font: <http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/trans215.htm>

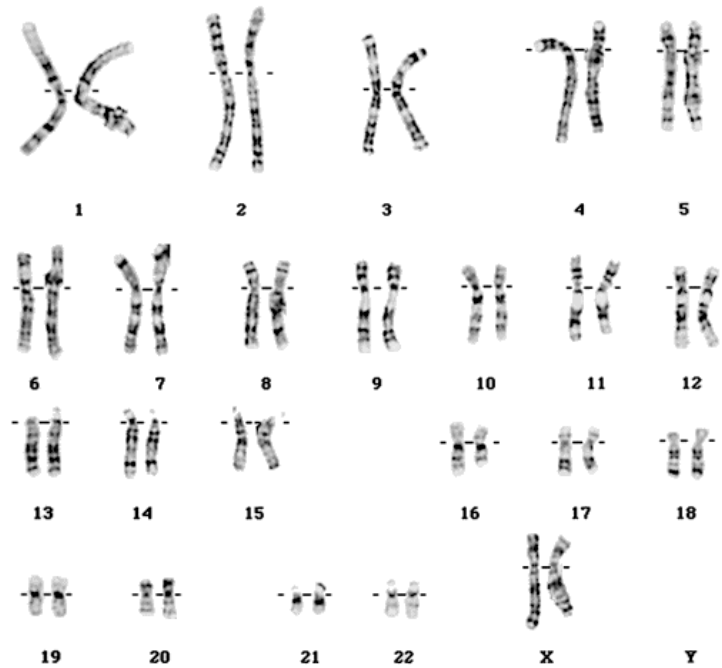
**- Exemple 4:**

Figura 19. Cariotip femení 46, XX, del(16)(q13q22). Font:  
<http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/delete16.htm>

Aquest mostra una delecíó simple en un cromosoma. En aquest cas s'ha perdut un segment del braç *q*, o braç llarg, del cromosoma 16 de la dreta. En aquest exemple particular hi ha dos talls visibles al microscopi dins del braç llarg, que formen una delecíó intersticial.

El cariotip s'escriu així: **46, XX, del(16)(q13q22)**.

- **46**: el nombre total de cromosomes.
- **XX**: els cromosomes sexuals (femenins).
- **del(16)**: delecíó en el cromosoma 16.
- **(q13q22)**: punts de tall del segment eliminat o perdut.

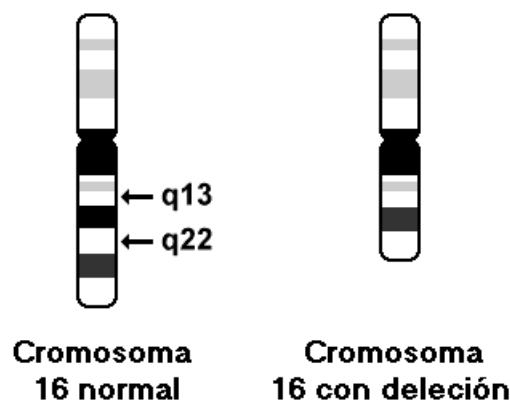


Figura 20. Delació al detall Font:  
<http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/delete16.htm>

## Annex C

### Hibridació in situ (Hibridació FISH):

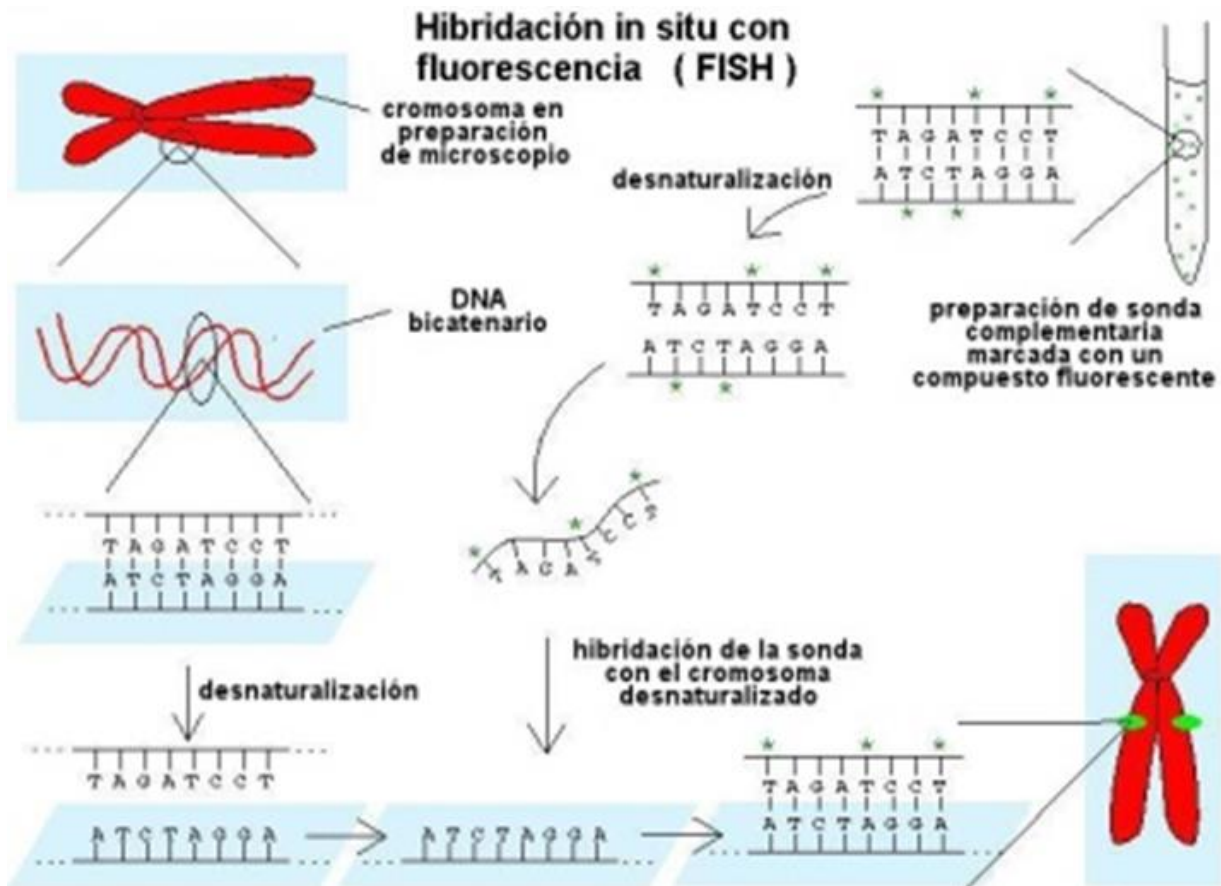


Figura 21. Esquema procediment FISH. Font: <http://biomodel.uah.es/citogene/horwitz/cytogen1.htm>

### - Exemple de FISH de metafase:

Aquesta metafase s'ha hibridat amb una sonda dissenyada per la part terminal del cromosoma 4q. Com que només hi ha un senyal verd, es confirma que en un dels cromosomes 4 falta material de l'extrem terminal del braç q. Aquest cas és un bon exemple de com combinant la citogenètica habitual amb la FISH es poden diagnosticar amb exactitud anomalies cromosòmiques subtils.

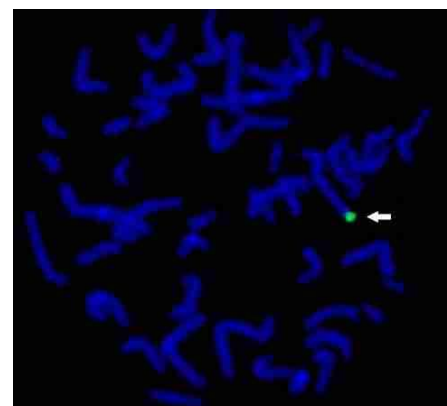
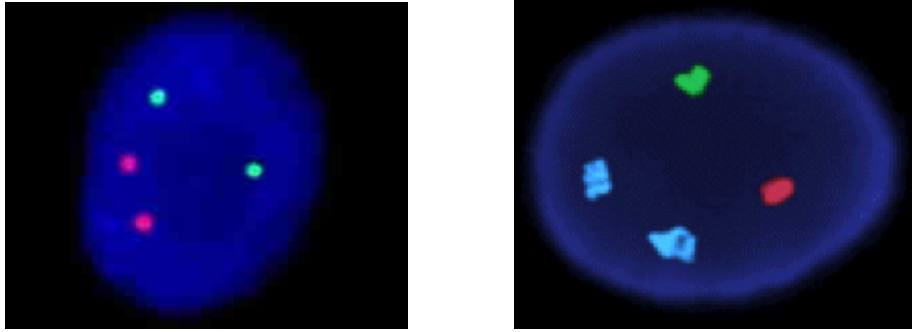


Figura 22. FISH de metafase. Font: <http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/metafish.htm>

**- Exemple de FISH d'interfase:**

Figures 23 i 24. FISH d'interfase. Font: <http://biomodel.uah.es/citogene/dynacare/intfish.htm>

Aquest és un exemple d'una prova d'aneuploïdia, on als nuclis en interfase procedents de cèl·lules de líquid amniòtic s'han afegit sondes de ADN dissenyades per als cromosomes 13, 18, 21, X i Y. El nucli de l'esquerra s'ha hibridat amb sondes per als cromosomes 13 (verd) i 21 (vermell). El nucli de la dreta s'ha hibridat amb sondes per als cromosomes 18 (blau clar), X (verda) i Y (vermell). Com que hi ha dos senyals corresponents a les sondes de 13, 18 i 21, i un sol senyal de cromosomes X i Y, aquest fetus és un home i no presenta cap problema pel que fa a la prova d'aneuploïdia.

## Annex D

### Un altre nova tècnica aplicada al diagnòstic prenatal: La *microarrays*:

S'utilitza, principalment, en els estudis citogenètics de tumors sòlids a causa de la presència de cariotips complexos. Tot i que actualment cada vegada s'utilitza més en la detecció d'anomalies cromosòmiques complexes i en diagnòstic prenatal.

Per realitzar-la, s'utilitza una combinació de fluorescents, l'anomenat *set multicolors*, el qual està compost per un ADN marcador amb 24 sondes de pintat cromosòmic. Aquesta solució s'hibrida sobre l'extensió cromosòmica que procedeix d'una mostra de 2 a 3 dies a una temperatura de 37 °C. Després d'una neteja es procedeix a l'observació a través d'un microscopi de epifluorecència<sup>20</sup> i amb uns filtres especials per poder diferenciar les diferents combinacions dels fluorescents.

Amb la *microarrays* augmenta la rapidesa de l'obtenció dels resultats i a més a més, facilita el control visual.

El problema que presenta aquesta tècnica és el no poder identificar certes anomalies estructurals indetectables en utilitzar sondes de pintat cromosòmic com per exemple, les inversions.

---

<sup>20</sup> Microscopi òptic on la llum que incideix sobre la mostra estudiada no la travessa, sinó que el mateix lent il·lumina i rep la llum emesa per la mostra.

## **Annex E**

### **Anàlisi citogenètic en sang perifèrica i sang fetal:**

Aquestes anàlisis són proves o tests d'ADN d'estudi prenatal no invasius que permeten detectar, sense riscos per al fetus, la presència d'anomalies en aquest.

Després de l'extracció de sang, la mostra s'envia a un laboratori, on un professional l'examina a través d'un microscopi, o també es pot analitzar per mitjà d'una màquina automàtica. En la mostra es valora la quantitat i els tipus de glòbuls blancs sanguinis i les cèl·lules sanguínies anormalment formades per tal de realitzar un càlcul aproximat dels comptatges de glòbuls blancs i de plaquetes existents.

### **Sang perifèrica:**

El cultiu cel·lular de sang perifèrica es realitza amb l'objectiu d'augmentar el nombre de cèl·lules en divisió. Arran del procés d'extracció s'obtenen cromosomes amb una bona morfologia, individualitzats i nets de citoplasma.

La fiabilitat d'aquesta prova és molt alta, propera al 100%. Resulta molt útil en embarassos múltiples i pot ser aplicada en totes les gestacions aconseguides després de tractaments de reproducció assistida sense cap tipus d'inconvenient.

En el cas de la sang perifèrica s'analitza l'ADN fetal present en la sang materna el qual permetent obtenir informació del nombre de còpies dels cromosomes; 9, 13, 16, 18, 21, 22, X i Y, a més de la presència de les síndromes de deleció més freqüents.

La sang perifèrica és el teixit perfecte per a anàlisis citogenètiques per diversos motius: es poden obtenir un nombre molt elevat de cèl·lules en divisió, és fàcil d'aconseguir i a més a més, el seu cultiu no és gaire llarg ni costos.

Respecte a la quantitat de sang perifèrica que s'utilitza és d'una concentració d' $1 - 2 \times 10^6$  cèl·lules per mil·lilitre.

Aquestes proves es realitzen a partir de la desena setmana de gestació, mitjançant l'obtenció de 10 ml de sang perifèrica materna o fetal.

### **Sang fetal:**

L'extracció de sang fetal és una tècnica d'urgència i per això el procediment comença entre les 18 i les 20 setmanes de gestació, on primer es realitza la punció. A partir d'aquesta punció abdominal conduïda per una ecografia s'obté sang fetal d'un vas umbilical. Es realitza més o menys a un centímetre de la inserció placentària del cordó umbilical i generalment s'extrauen entre 1 o 2 mil·lilitres de sang fetal.

El risc de la pèrdua fetal depèn de l'experiència de l'especialista, en aquesta tècnica el percentatge està al voltant del 2%.

En ser la tècnica no invasiva que té el percentatge més alt de pèrdues fetals, només s'intenta realitzar aquesta tècnica en aquelles pacients que tinguin una indicació de risc elevat, com per exemple casos en què hi ha una sospita de malformació fetal durant el segon o tercer trimestre de gestació, casos de dubte en el resultat citogenètic de l'amniocentesi o de la biòpsia de còrion o altres casos amb un factor de risc elevat detectat en una edat gestacional massa elevada per a aplicar un cultiu de líquid amniòtic.

Pel que fa a la tècnica de cultiu de l'extracció de sang fetal resulta molt similar a la de la sang perifèrica. Els productes que s'utilitzen per fer el cultiu, les tècniques d'extensions i les tincions de bandes G són els mateixos. El temps necessari de cultiu és de 72 hores, tot i que si hi ha molta urgència, es poden realitzar cultius de 24 o 48 hores.

L'única diferència que hi ha entre l'anàlisi de sang perifèrica i sang fetal és la quantitat de *fitohemaglutinina*<sup>21</sup> que s'afegeix en el cultiu, en sang fetal la quantitat és de 0,1 mil·lilitres i en canvi, en sang perifèrica la quantitat és de 0,2 mil·lilitres.

---

<sup>21</sup> Proteïna que s'uneix a sucres amb una elevada especificitat per a cada tipus diferent. La seva principal funció és la de reconeixement, tant en l'àmbit molecular com en l'àmbit cel·lular.



## **Annex F**

### **Estudi citogenètic en avortaments:**

Actualment el nombre de dones que queden embarassades en una edat més avançada ha augmentat. Aquest fet causa un major risc que aquestes gestants portin un fetus amb alguna anomalia genètica i com a conseqüència, el nombre d'avortaments creix. A més, és destacable comentar que ha disminuït l'índex de la natalitat.

Un avortament és la interrupció de la gestació abans que el fetus sigui viable. Existeixen dos tipus d'avortaments: els espontanis i els induïts.

Els avortaments espontanis són aquelles en què es produeix una interrupció involuntària de la gestació. El període gestacional en el qual es pot produir aquest tipus d'avortament és durant el període embrionari, fins a la vuitena setmana de gestació inclosa, i una part del període fetal, concretament, des de la novena setmana fins a la vintena. Si es produeix més enllà de la vintena setmana, es considera mort fetal.

I els avortaments induïts són aquells en què la interrupció de la gestació és voluntària. Les causes d'aquest tipus d'avortament poden ser mèdiques, socials o psicològiques. La gestant o la parella davant d'una anomalia trobada, pot decidir realitzar una detenció voluntària de l'embaràs. Després que es produeixi la interrupció es procedeix a un estudi del fetus i de la placenta.

Els experts consideren essencial realitzar un estudi complet de la gestació, ja que en els avortaments és molt important l'estudi de la patologia del desenvolupament i l'estudi citogenètic, siguin espontanis o induïts. Els diagnòstics s'elaboren per mitjà d'estudis morfològics, citogenètics histològics, i en casos específics, microbiològics, bioquímics i radiològics, per tal de poder resoldre tots els dubtes possibles, informar a la gestant o a la parella, donar un consell genètic, vigilar una pròxima gestació i oferir els millors resultats a cada pacient. Fins i tot, permeten estudiar la incidència, els mecanismes de transmissió i el tipus i defectes de les anomalies cromosòmiques.

Aproximadament entre el 10 i el 15% dels embarassos clínicament reconeguts acaben en avortament, la majoria d'aquests es produeixen al primer trimestre, i el 50% d'aquests són efecte de les anomalies cromosòmiques. Majoritàriament, un 86%, es tracta d'anomalies numèriques, un 6% es tracta d'anomalies estructurals i el 8% restant, altres tipus d'anomalies: com mosaics o mutacions gèniques.

L'anomalia més freqüent en avortaments és la trisomia, la qual representa el 50% dels avortaments espontanis amb anomalia cromosòmica. Hi ha alteracions cromosòmiques que no arriben més enllà del desenvolupament del primer trimestre, com ara les trisomies 3, 5 o 16 i es paren en forma d'avortament espontani. N'hi ha d'altres que realitzen tot el desenvolupament i poden detectar-se mitjançant proves de diagnòstic prenatal, però només una petita quantitat arriba al part, com ara les trisomies 13, 18 o 21.

Les tècniques citogenètiques que s'utilitzen per a l'obtenció del cariotip en avortaments varia segons el tipus de teixit que s'estudia. Si es tracta de vellositats coriòniques, el cultiu que es porta a terme és llarg, el temps de durada és d'unes 24 hores i és un mètode directe. Però si es tracta d'altres teixits, com per exemple, una mostra de cordó umbilical, la pell, cartílags o un tros de membrana amniòtica, el procés del cultiu és llarg.

## **Annex G**

### **Informació, consell i aspectes ètics i legals en el diagnòstic prenatal:**

1. Totes les gestants tenen dret a una informació objectiva i clara sobre el risc de defecte congènit i sobre les possibilitats actuals de les tècniques de diagnòstic prenatal.
2. La informació sobre les tècniques actuals de diagnòstic prenatal ha d'incloure les seves indicacions i els seus riscos específics, així com les seves possibles alternatives.
3. Les dones han de signar un consentiment informat de participar en el programa de cribratge.
4. El/la professional sanitari/ària ha de tenir una preparació suficient per poder executar aquelles proves de forma que els riscos per a la mare i el fetus no excedeixin els valors màxims aportats estadísticament.
5. Totes les dones han de ser informades del resultat del test del cribratge. Les que tinguin un resultat positiu han de poder accedir a un professional entrenat per discutir els següents passos del procés de diagnòstic prenatal.
6. Una vegada rebuda la informació sobre el resultat de la prova de cribratge i sobre les característiques de les proves invasives, totes les dones han de signar un consentiment informat d'acceptació o rebuig de les esmentades proves invasives.
7. En el cas de detectar alguna alteració congènita fetal, la o el professional sanitari ha d'informar la dona/ parella del pronòstic d'aquesta alteració.
8. En el cas que la dona opti per la interrupció de la gestació caldrà facilitar la informació necessària per al correcte consentiment informat, que s'haurà de formalitzar per escrit. Amb caràcter general, aquesta actuació la portarà a terme el mateix centre sanitari que realitza la prova invasiva. Excepcionalment, en el cas que l'esmentat centre sanitari no la porti a terme, l'actuació la portarà a terme el centre sanitari determinat d'acord amb els criteris de derivació i resolució d'aquests fluxos establerts pel Departament de Salut i el CatSalut.