

What is new in prenatal diagnosis and therapy? Best articles of the year (2023)

O que há de novo no diagnóstico prénatal e terapia fetal? Os melhores artigos do ano (2023)

Márcia Marinho¹, Inês Nunes^{1,2,3}
Associação Portuguesa de Diagnóstico Pré-Natal

Abstract

The authors present a selection of articles published in 2023 considered as the most relevant for clinical practice in Prenatal Diagnosis.

Keywords: Obstetrics; Fetal medicine; Prenatal therapy; Prenatal diagnosis.

Resumo

Os autores apresentam uma seleção de artigos publicados durante o ano de 2023 e que consideram relevantes para a prática clínica no âmbito do Diagnóstico Pré Natal.

Palavras-chave: Obstetria; Medicina fetal; Terapia fetal; Diagnóstico pré-natal.

Neste último ano, três **guidelines da International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG)** foram atualizadas¹⁻³. Destaca-se, na avaliação cardíaca fetal, a importância do armazenamento do ecocardiograma sob a forma de vídeo e o incentivo à avaliação precoce da anatomia cardíaca no primeiro trimestre². Na avaliação ecográfica do primeiro trimestre, sublinha-se a importância da avaliação detalhada da anatomia fetal, melhor às 13 semanas, sendo possível um diagnóstico precoce de algumas malformações, incluindo as cardíacas³. O teste pré-natal não invasivo (TPNI), no rastreio das aneuploidias, não deve ser realizado antes da avaliação ecográfica³.

Vários estudos demonstram que a adoção de uma avaliação sistematizada da **anatomia fetal no primeiro trimestre**, poderá permitir uma deteção atempada de algumas malformações, sustentando as recomendações da ISUOG. Pruthi V *et al* (estudo retrospectivo, N=765), demonstraram uma sensibilidade e especificidade de 80% e 93%, respetivamente, na deteção de anomalias na ecografia do primeiro trimestre, comparáveis às da avaliação morfológica do segundo trimestre – resultados aplicáveis a um centro com ecógrafos de alta-definição, operadores experientes, com um protocolo de rastreio estandardizado, incluindo ecocardiograma e estudo genético em casos selecionados⁴. Em relação à avaliação cardíaca precoce, Rieder *et al* demonstrou que com operadores experientes, a taxa de diagnóstico de cardiopatias no primeiro trimestre (defeitos do septo AV, atresia tricúspide ou pulmonar e coração esquerdo hipoplásico), pode ser superior a 90%⁵. O estudo realizado por Bottelli e Paladini sugere três

1. Assistente Hospitalar de Obstetria e Ginecologia do Serviço de Obstetria/Ginecologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

2. Membro da Assembleia Geral da Associação Portuguesa de Diagnóstico Pré-Natal.

3. CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Universidade do Porto, Portugal.

recomendações para redução da taxa de falsos negativos na avaliação cardíaca do primeiro trimestre: adequação do *preset* ecográfico, do Doppler e avaliação do feto em dorso posterior⁶.

Em 2023 foi publicado o primeiro estudo sobre a relação custo-eficácia da realização da ecografia do primeiro trimestre, previamente à **pesquisa de aneuploidias com TPNI** em comparação com o TPNI isoladamente, onde se concluiu que a primeira estratégia, apesar de ligeiramente mais dispendiosa, foi mais eficaz⁷. O *International Society for Prenatal Diagnosis* (ISPD)⁸ reforça que, face aos inúmeros testes disponíveis no mercado, é necessário considerar a percentagem de cfDNA (DNA fetal livre) para se gerir a “ausência de resultados”, conhecer a sensibilidade e especificidade de cada exame no rastreio das aneuploidias visadas (13,18,21 e X), bem como a taxa de falsos positivos. Esta sociedade reitera ainda que a utilização do cfDNA na deteção de trissomias autossómicas raras (valor preditivo positivo (VPP) de 11%, de acordo com Acreman *et al*)⁹ de desequilíbrios cromossómicos, de microdeleções e duplicações é controversa, requer aconselhamento especializado e investigação adicional.

Yvette Raymond demonstrou que o cfDNA no diagnóstico de CNVs (*copy number variants*, que abrange as deleções e duplicações submicroscópicas) apresenta uma sensibilidade de 77%, especificidade de 99%, mas um VPP inferior a 40%, sendo ainda menor em grávidas com baixo risco para aneuploidias. Assim, embora o diagnóstico de CNVs seja tecnicamente possível através do cfDNA, existem aspetos a ter em consideração, nomeadamente a taxa de falsos positivos não negligenciável, não sendo atualmente recomendável¹⁰.

A aplicabilidade do **TPNI nas gestações gemelares** mostrou-se eficaz para a trissomia 21, com uma taxa de diagnóstico superior a 97%; no entanto, a utilização deste exame ainda não apresenta uma acuidade comparável para as trissomias 13 e 18^{11,12}.

Já a investigação genética recorrendo ao **exoma** parece relevante nos casos de alterações estruturais, sobretudo na presença de múltiplas malformações fetais, podendo permitir o diagnóstico de uma variante genética e facilitando a decisão parental de interrupção médica da gravidez nos casos elegíveis^{13,14}. Este exame apresenta uma taxa de diagnóstico genético adicional entre 5-25% dos casos em que o *Array* cursou sem alterações¹⁵⁻¹⁷.

Na **gestação múltipla**, nomeadamente nas **gestações monocoriónicas (MC)**, van Hoek tentou determinar a melhor técnica para redução fetal em gestações complicadas, concluindo que a eletrocoagulação bipolar do cordão se associa a uma taxa de mortalidade mais baixa, sem diferenças significativas relativamente ao risco de rotura prematura de membranas pré-termo, parto pré-termo ou lesão cerebral grave no co-gémeo sobrevivente¹⁸. Nas gestações complicadas por Síndrome de Transfusão Feto-fetal (STFF), a técnica de Solomon (coagulação do equador vascular placentário) parece estar associada a uma menor taxa de recorrência do que a coagulação selectiva, mas poderá aumentar o risco de descolamento placentário¹⁹. Já nos casos de STFF tardios (26 -31 semanas de gestação), a fotocoagulação laser (FL) por fetoscopia parece ser uma opção terapêutica viável e segura face à cesariana ou amniotomagem²⁰. As particularidades das gestações MC são já conhecidas, no entanto, existem ainda limitações significativas na restrição de crescimento fetal (RCF) selectiva – 10-15% destas gestações. A RCF tipo II (fluxo telediastólico nulo ou invertido na artéria umbilical) foi recentemente subclassificada em tipo A e B, baseada na ausência ou presença de alterações no Doppler do ducto venoso (DV) e/ou do pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média (ACM) do feto restrito, de forma a melhor prever o desfecho da FL nestes casos – no estudo de Nassr demonstrou-se que o tratamento dos fetos com RCF IIA com FL se associa a uma maior sobrevida aos 30 dias, comparativamente aos fetos com RCF IIB, não se observando diferenças relativamente à taxa de sobrevida do feto maior²¹.

Na **avaliação do crescimento fetal nas gestações gemelares** parece ser cada vez mais relevante a implementação de curvas ajustadas, na medida em que a divergência nas trajetórias de crescimento entre gestações múltiplas e unifetais se torna mais pronunciada sobretudo após as 24 semanas de gestação²².

A **RCF** pode cursar com risco acrescido de desfechos perinatais adversos. A velocidade de crescimento e o aumento ponderal parecem ser relevantes nos desfechos perinatais dos fetos restritos. Um crescimento fetal <100 g/semana, independentemente dos sinais de redistribuição do fluxo cerebral, parece associar-se a piores desfechos perinatais²³. Já nos fetos pequenos para a idade gestacional, o estudo de Powel vem

reiterar o bom prognóstico, devendo a sua abordagem ser distinta da dos fetos restritos, a fim de se evitar iatrogenia desnecessária²⁴. O timo fetal, mais concretamente o rácio timo-tórax, poderá ser um potencial identificador dos fetos em risco de crescimento fetal inferior ao percentil 10, já que estes fetos tendem a apresentar timos de maior dimensão no segundo trimestre²⁵.

Nas **RCF graves**, o grupo de Figueras foi determinar a frequência de síndromes genéticas e compromisso do neurodesenvolvimento em recém-nascidos (RN) sem malformações, nascidos a termo, com extremo baixo peso e sem evidência de insuficiência placentária. Nos casos selecionados fizeram sequenciação do exoma e análise de CNVs e foi avaliado o neurodesenvolvimento. Em 11% dos casos de causa não placentária, estabeleceu-se um diagnóstico pós-natal de síndrome genética em 11% e 33% dos RN apresentaram um atraso do neuro-desenvolvimento, apesar dum estudo genético normal²⁶.

Nos **fetos com RCF**, bem como naqueles com ossos longos curtos, o exoma parece contribuir para taxas de diagnóstico adicionais significativas face ao Array – numa metanálise publicada por Mone F, a taxa de diagnóstico adicional do exoma foi de 4% nas de causa placentária, de 30% nas associadas a anomalias estruturais, 48% nos fetos com ossos longos curtos isolados e 68% nos casos de ossos longos curtos associados a alterações esqueléticas²⁷. Uma outra metanálise mostrou que, em 12% dos fetos, foi possível estabelecer uma doença monogénica como causa da RCF²⁸.

No que se refere às novidades **no diagnóstico das malformações fetais**, em 2023, surgiu a primeira publicação que utilizou a terminologia IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) aplicada aos quistos fetais e que poderá ser útil no prognóstico da sua evolução, bem como na orientação clínica²⁹. Na avaliação do palato, o “*hard sweep palate*”, foi descrito como um método exequível na avaliação 2D e útil no diagnóstico pré-natal da fenda do palato, podendo ser implementada na avaliação morfológica de rotina³⁰. Paladini descreveu um conjunto de achados ecográficos que permitem o diagnóstico imediato e inequívoco de 20 anomalias fetais – sistema nervoso central, cardíacas, da parede abdominal e trato digestivo, do sistema urinário e do sistema esquelético. O objetivo deste algoritmo de ava-

liação, ao estilo IOTA, foi o de incrementar a possibilidade de diagnóstico precoce de condições com mau prognóstico ou daquelas que beneficiam de orientação atempada para centros de referência. Poderá também facilitar o treino de ecografistas menos experientes, podendo vir a ser implementado em algoritmos de inteligência artificial³¹.

Na área da **cirurgia fetal**, destaca-se a oclusão traqueal fetal endoscópica que reduz de forma significativa a mortalidade dos fetos com hérnia diafragmática ao primeiro mês e aos 6 meses de vida, reduzindo também as taxas de hipertensão pulmonar e necessidade de ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) nos casos mais graves³².

Na área da **terapêutica fetal**, destaca-se a utilização do propranolol no quilotórax congénito grave, não associado a causa infecciosa, genética ou cardíaca. Ressalvando-se a natureza retrospectiva e o número limitado de casos incluídos, a administração deste beta-bloqueador, na dose máxima de 40 mg, 4 id, permitiu uma resolução do derrame, previamente ao parto, sem relevantes complicações maternas ou neonatais³³.

Por fim, destaca-se a aplicabilidade da **inteligência artificial** (IA) na ecografia e DPN. Stirnemann e colegas desenvolveram um *software* de apoio à decisão (SAD) clínica, que sugere, em tempo real e em cada etapa da avaliação ecográfica, as características fenotípicas seguintes a avaliar, otimizando o leque diagnóstico para o menor número de patologias possíveis. Avaliaram o desempenho do SAD na identificação de 549 fenótipos perinatais – o *software* identificou 95% das síndromes, encontrando-se o diagnóstico certo nos dez primeiros diagnósticos sugeridos em 93% dos casos com o fenótipo completo e em 83% com avaliação gradual. Esta ferramenta poderá tornar a avaliação mais padronizada, diminuir o tempo e número de avaliações necessárias e ainda contribuir para a formação médica contínua³⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prayer D, Malinge G, De Catte L, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(2):278-287. doi:10.1002/uog.26129
2. Js C, R AF, R C, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(6). doi:10.1002/uog.26224

3. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Bilardo CM, Chaoui R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(1):127-143. doi:10.1002/uog.26106
4. Pruthi V, Abbasi N, Thakur V, et al. Performance of comprehensive first trimester fetal anatomy assessment. *Prenat Diagn*. 2023;43(7):881-888. doi:10.1002/pd.6360
5. Rieder W, Eperon I, Meagher S. Congenital heart anomalies in the first trimester: From screening to diagnosis. *Prenat Diagn*. 2023;43(7):889-900. doi:10.1002/pd.6391
6. Bottelli L, Franzè V, Tuo G, Buffelli F, Paladini D. Prenatal detection of congenital heart disease at 12-13 gestational weeks: detailed analysis of false-negative cases. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(5):577-586. doi:10.1002/uog.26094
7. Battarbee AN, Vora NL, Hardisty EE, Stamilio DM. Cost-effectiveness of ultrasound before non-invasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(3):325-332. doi:10.1002/uog.26100
8. Hui L, Ellis K, Mayen D, et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenat Diagn*. 2023;43(7):814-828. doi:10.1002/pd.6357
9. Acreman ML, Bussolaro S, Raymond YC, Fantasia I, Rolnik DL, Da Silva Costa F. The predictive value of prenatal cell-free DNA testing for rare autosomal trisomies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(3):292-305.e6. doi:10.1016/j.ajog.2022.08.034
10. Raymond YC, Acreman ML, Bussolaro S, et al. The accuracy of cell-free DNA screening for fetal segmental copy number variants: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2023;130(6):549-559. doi:10.1111/1471-0528.17386
11. Dugoff L, Koelper NC, Chasen ST, et al. Cell-free DNA screening for trisomy 21 in twin pregnancy: a large multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(4):435.e1-435.e7. doi:10.1016/j.ajog.2023.04.002
12. Claudel N, Barrois M, Vivanti AJ, et al. Non-invasive cell-free DNA prenatal screening for trisomy 21 as part of primary screening strategy in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online July 20, 2023. doi:10.1002/uog.26311
13. Poljak B, Agarwal U, Alfirevic Z, et al. Prenatal exome sequencing and impact on perinatal outcome: cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(3):339-345. doi:10.1002/uog.26141
14. Van den Veyver IB, Yaron Y, Deans ZC. International Society for Prenatal Diagnosis 2022 debate 3-Fetal genome sequencing should be offered to all pregnant patients. *Prenat Diagn*. 2023;43(4):428-434. doi:10.1002/pd.6247
15. Miceikaite I, Fagerberg C, Brasch-Andersen C, et al. Comprehensive prenatal diagnostics: Exome versus genome sequencing. *Prenat Diagn*. 2023;43(9):1132-1141. doi:10.1002/pd.6402
16. Hu P, Zhang Q, Cheng Q, et al. Whole genome sequencing vs chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):302.e1-302.e18. doi:10.1016/j.ajog.2023.03.005
17. Zhi Y, Liu L, Wang H, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetuses with central nervous system anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(5):721-726. doi:10.1002/uog.26254
18. van Hoek MJC, van Klink JMM, Verweij EJT, et al. Perinatal outcome after selective fetal reduction in monochorionic twin pregnancies: A comparison of techniques over a 20-year period. *Prenat Diagn*. 2023;43(8):1028-1035. doi:10.1002/pd.6385
19. Shamshirsaz AA, Chmait RH, Stirnemann J, et al. Solomon versus selective fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2023;43(1):72-83. doi:10.1002/pd.6246
20. Cruz-Martínez R, Gil-Pugliese S, Enciso-Meraz JM, et al. Management of late twin-to-twin transfusion syndrome beyond 26 weeks: comparison between fetoscopic laser therapy vs. traditional management. *Fetal Diagn Ther*. Published online July 29, 2023. doi:10.1159/000533202
21. Nassr AA, Hessami K, Corroenne R, et al. Outcome of laser photocoagulation in monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by Type-II selective fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(3):369-373. doi:10.1002/uog.26165
22. Wright A, Wright D, Chaveeva P, et al. Fetal Medicine Foundation charts for fetal growth in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online October 16, 2023. doi:10.1002/uog.27514
23. Stampalija T, Wolf H, Mylrea-Foley B, et al. Reduced fetal growth velocity and weight loss are associated with adverse perinatal outcome in fetuses at risk of growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(1):71.e1-71.e10. doi:10.1016/j.ajog.2022.06.023
24. Powel JE, Chavan NR, Zantow EW, et al. Risk of adverse perinatal outcomes in pregnancies with "small" fetuses not meeting Delphi consensus criteria for fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(4):447.e1-447.e13. doi:10.1016/j.ajog.2023.04.037
25. Kim JM, Oelmeier K, Braun J, et al. Fetal thymus size at 19 to 22 weeks of gestation - a possible marker for the prediction of low birth weight? *Fetal Diagn Ther*. Published online September 15, 2023. doi:10.1159/000533964
26. Paz Y, Miño MF, Pauta M, Meler E, et al. Postnatal genetic and neurodevelopmental assessment in infants born at term with severely low birth weight of non-placental origin. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(3):361-368. doi:10.1002/uog.26188
27. Mone F, Mellis R, Gabriel H, et al. Should we offer prenatal

exome sequencing for intrauterine growth restriction or short long bones? A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(4):409-417.e4. doi:10.1016/j.ajog.2022.09.045

28. Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Meler E, Otaño J, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in isolated fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2023;43(5):596-604. doi:10.1002/pd.6339

29. Romiti A, Moro F, Ricci L, et al. Using IOTA terminology to evaluate fetal ovarian cysts: analysis of 51 cysts over 10-year period. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(3):408-414. doi:10.1002/uog.26061

30. Weissbach T, Lev S, Haimov A, et al. The Hard Palate Sweep: a multiplanar 2-dimensional sonographic method for the prenatal detection of cleft palate. *Am J Obstet Gynecol.* Published online September 21, 2023:S0002-9378(23)00620-8. doi:10.1016/j.ajog.2023.09.014

31. Paladini D, Franzè V, Morena M, Prefumo F INDIAMAN-20 (INstant DIAGnosis of 20 Major ANomalies) protocol: application of IOTA diagnostic strategy to fetal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(1):61-68. doi:10.1002/uog.26138

32. Chen Y, Xu R, Xie X, Wang T, Yang Z, Chen J. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):667-681. doi:10.1002/uog.26164

33. Handal-Orefice R, Midura D, Wu JK, Parravicini E, Miller RS, Shawber CJ. Propranolol Therapy for Congenital Chylothorax. *Pediatrics.* 2023;151(2):e2022058555. doi:10.1542/peds.2022-058555

34. Stirnemann JJ, Besson R, Spaggiari E, et al. Development and clinical validation of real-time artificial intelligence diagnostic companion for fetal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(3):353-360. doi:10.1002/uog.26242

CONTRIBUTOS DOS AUTORES

Márcia Marinho contribuiu para a pesquisa bibliográfica, escrita e revisão do manuscrito. Inês Nunes contribuiu para a escrita e revisão do manuscrito na sua versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não apresentar qualquer conflito de interesse na produção deste artigo.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Márcia Marinho

E-mail: marcia.marinho@chvng.min-saude.pt

<https://orcid.org/0000-0001-9987-6667>

RECEBIDO EM: 12/12/2023

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 13/12/2023