

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



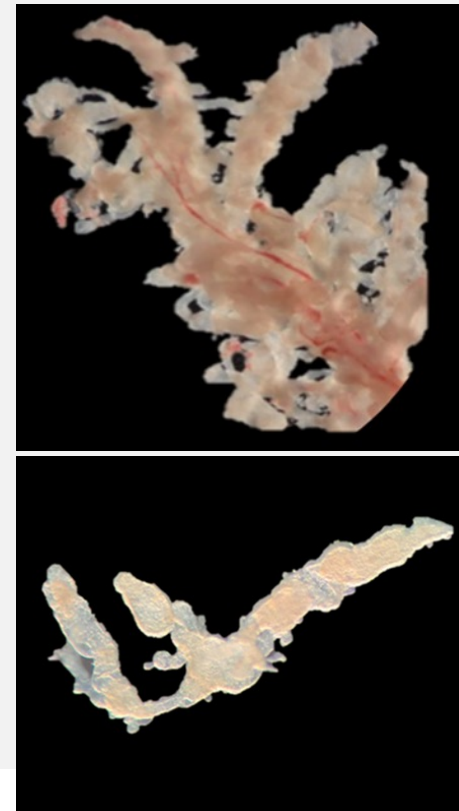
Biopsia de Velloosidades Coriónicas (BVC) y Mosaicismo Cromosómico

Dr. Daniel Martin Navarrete

Medicina Materno Fetal

Biopsia de vellosidades coriónicas

- 1960
 - Hehnenmen y Mohr Endoscopio
- 1975
 - Chino -Arshan : Canula
 - Rhine et al : Lavado endocervical
- 1982
 - Kazy el al: Ecografía
- 1983
 - Brambati y Simone Dg T21
 - Ward et al



Biopsia de vellosidades coriónicas



- Obtención de muestra vellosidades coriales o coriónicas
- 10 – 15 semanas
- Vía transabdominal
- Vía transcervical



Indicaciones BVC

1. Transabdominal / Transcervical: 11+0 y las 14+6 semanas,
2. Riesgo de aneuploidia en cribado de 1er trimestre: $> 1/250$.
3. TN aumentada $>$ percentil 99.
4. Anomalía cromosómica en gestación previa
5. Anomalía cromosómica parental.
6. Anomalía estructural fetal detectada en la ecografía 1er trimestre.
7. Confirmación de un resultado en DNA fetal en circulación materna.
8. Pérdida gestacional precoz
9. Enfermedad monogénica con diagnóstico molecular o bioquímico disponible.

Requisitos



1. Comprobar indicación
2. Verificar edad gestacional
3. Consejería genética previa
4. Consentimiento informado
5. Grupo y Rh / serologías
6. Vejiga a medio llenar

Contraindicaciones

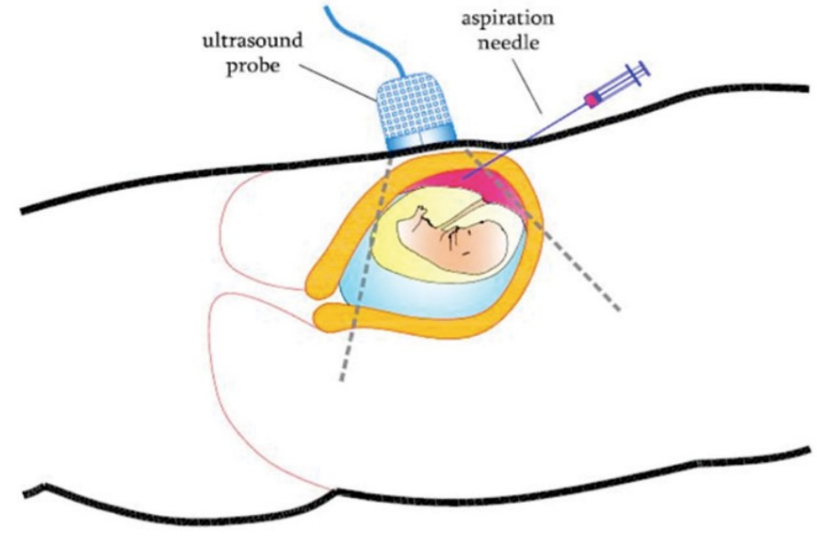
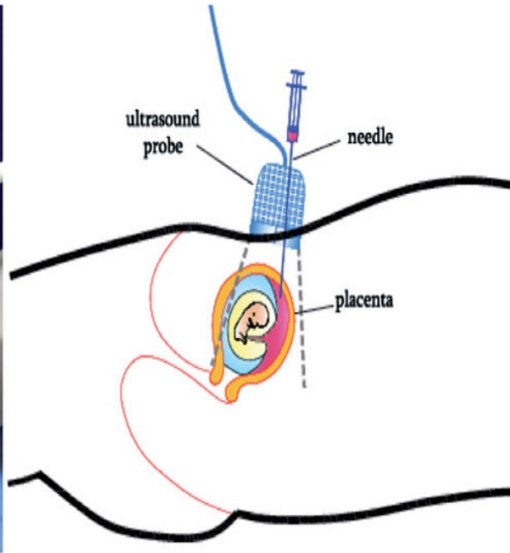
- Mujeres seropositivas
 - VHB
 - VHC
 - VIH con carga viral alta.
- Fiebre y/o infección materna activa.
- Amenaza de aborto y sangrado genital reciente .
- Hematoma intracavitario.
- Alteración de la coagulación materna o tratamiento anticoagulante

How to perform transabdominal chorionic villus sampling: a practical guideline

Giovanni Monni, Giorgio Pagani, Valentina Stagnati, Ambra Iuculano & Rosa Maria Ibba

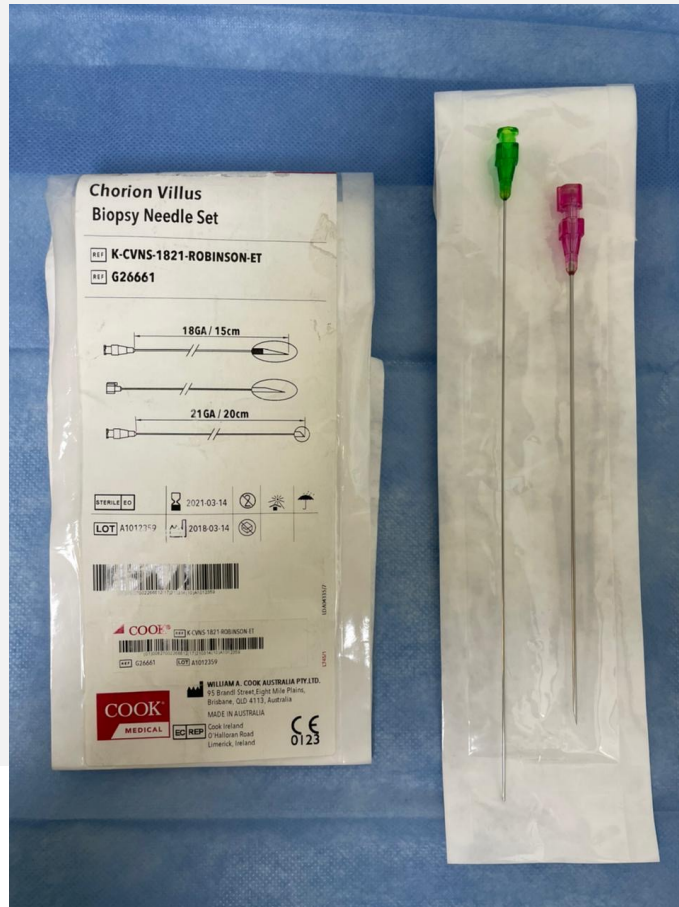


Técnica

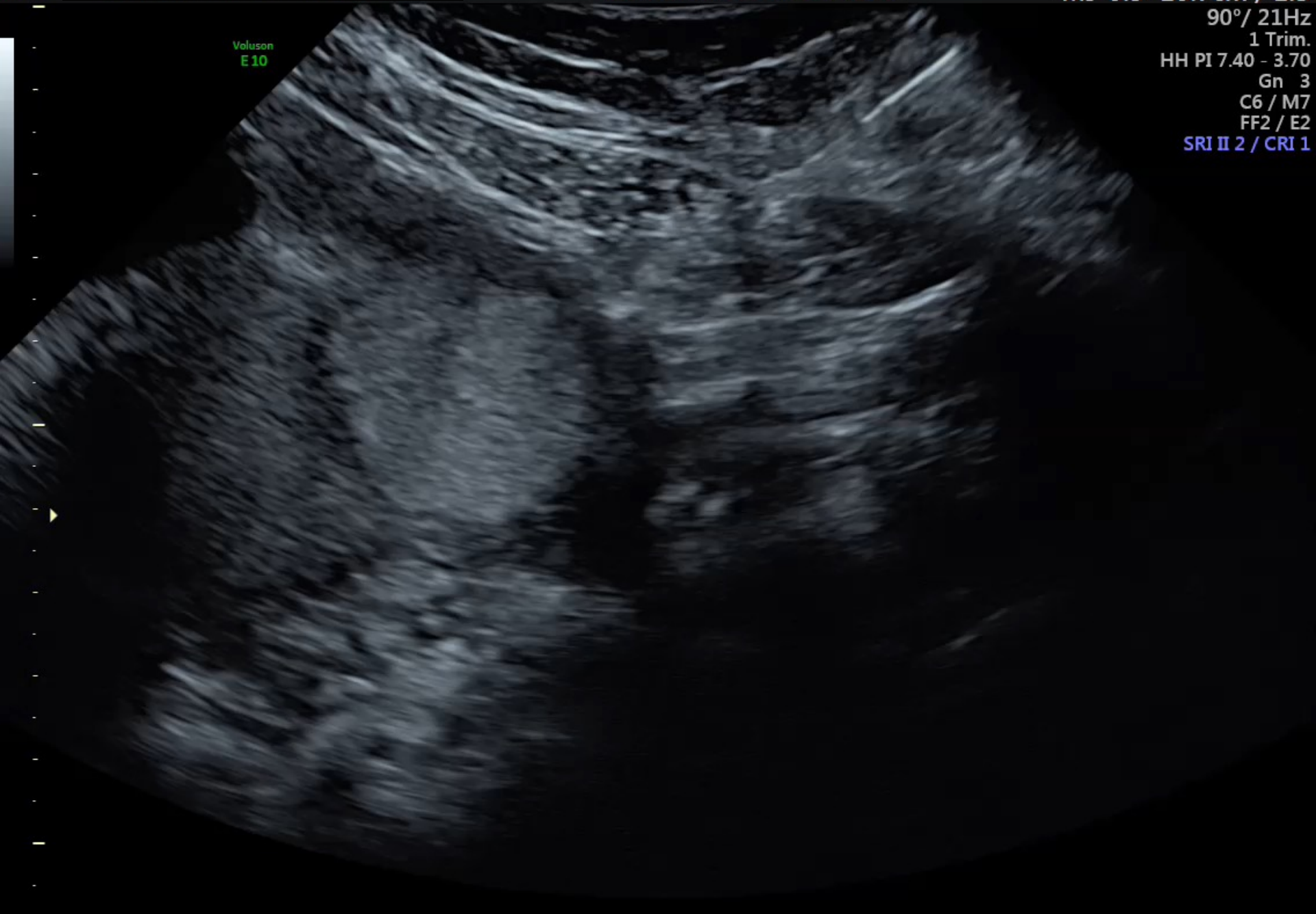


Monni G, Pagani G, Stagnati V, Iuculano A, Ibba RM. How to perform transabdominal chorionic villus sampling: a practical guideline. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1499-505.

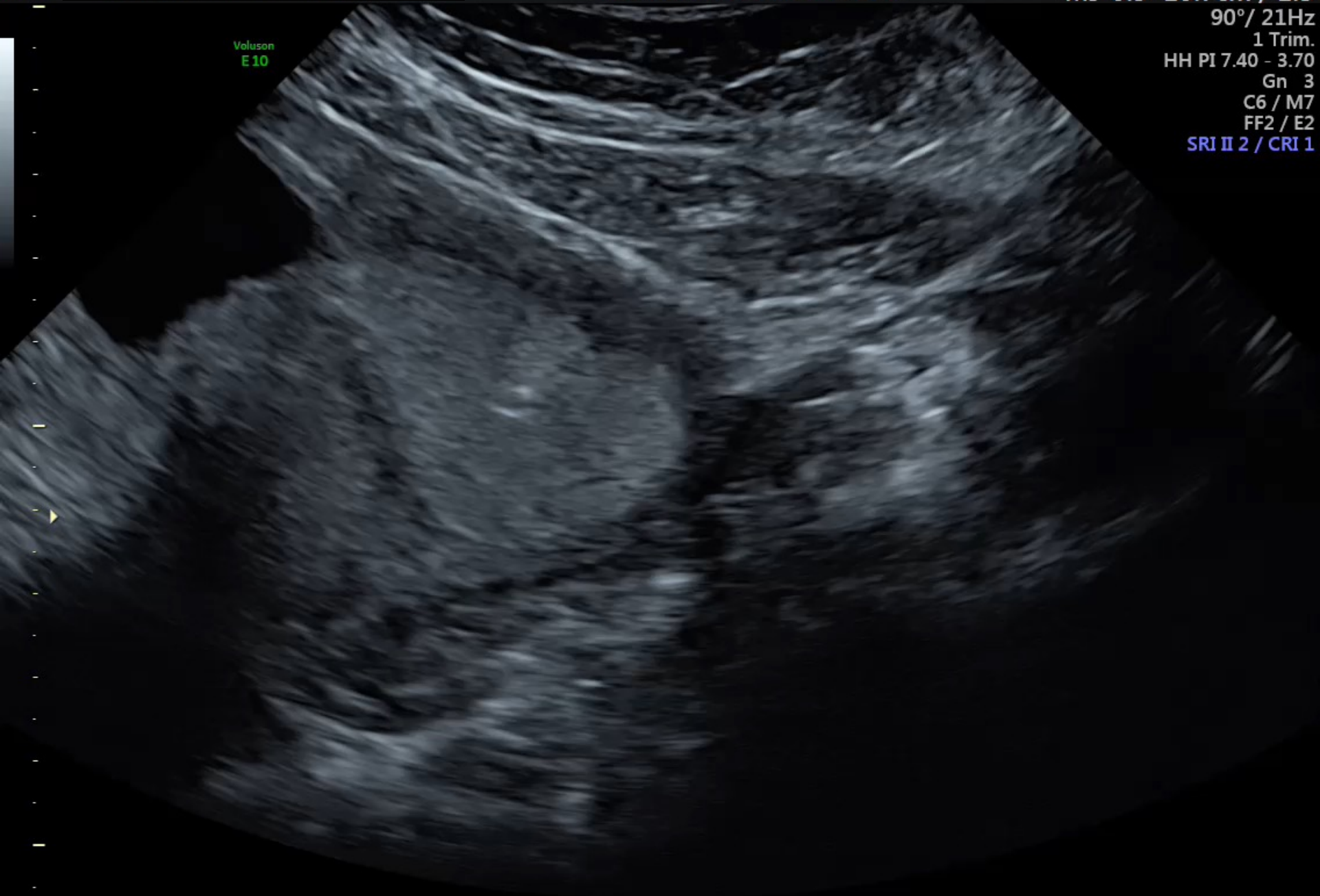
Biopsia de vellosidades coriónicas CERPO



Voluson
E10



Voluson
E10



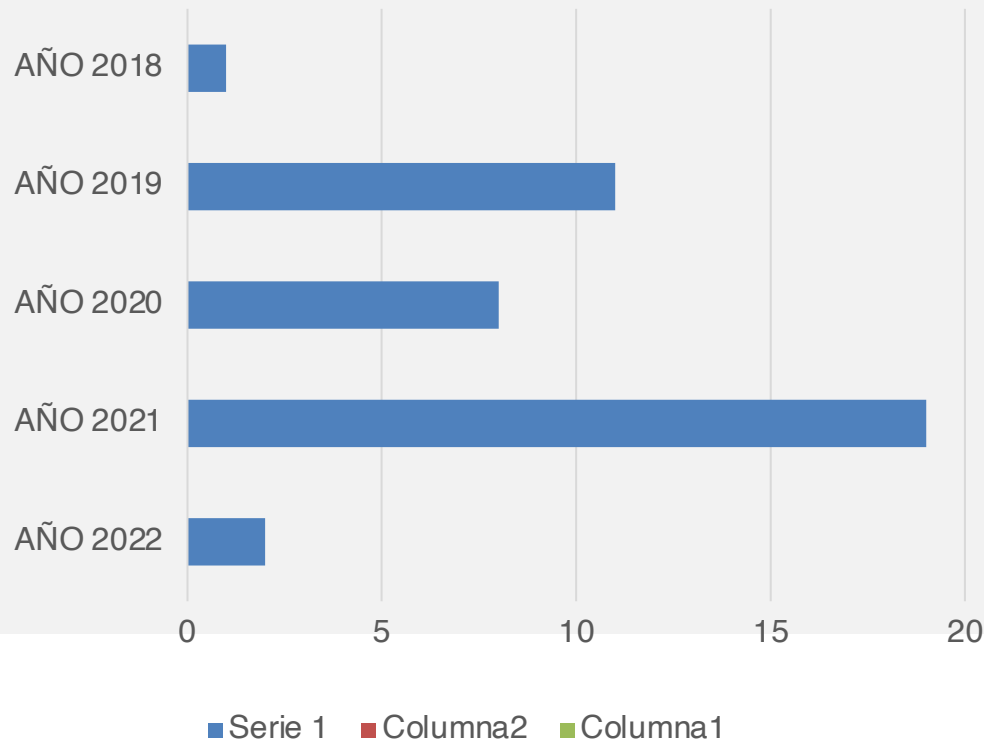
Post Procedimiento

1. Inmunoglobulina anti-RH si lo requiere
2. Reposo relativo de 24 horas.
3. Restricción de actividad intensa 1 semana.
4. Signos de alarma para acudir a urgencia
5. Control Post Procedimiento

Biopsias de vellosidades coriónicas CERPO



Número de BVC



- 43 BVC: 2018 a marzo 2022
- 2 no se pudo obtener resultado
- 1 caso no hubo resultado en análisis inicial (24-48hrs)

Biopsias de vellosidades coriónicas CERPO



- Indicación: ecografía 11-14 semanas alterada
- 1 paciente aborto dentro de 1 semana y otra se diagnostico un aborto retenido

Biopsias de Vello­sidades Coriónicas CERPO



Resultados de las BVC	Número	
Trisomía 13	5	2 Robersoniana
Trisomía 18	7	
Trisomía 21	7	
45 X	7	
47 XX +18 / 46 XX	1	
47 XX +21 / 46 XX	1	
Sin Crecimiento	2	
Normal	11	

Mosaicismo



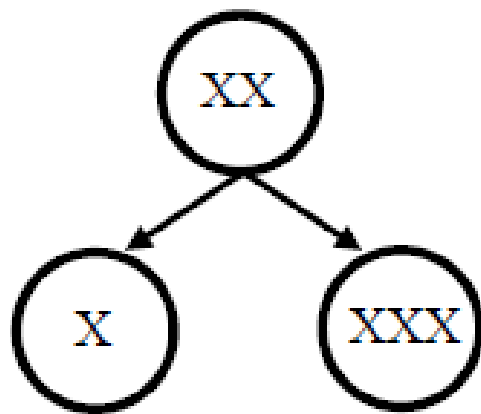
Definición

- Se define como un individuo que presenta dos o más poblaciones celulares con diferente genotipo y proviene de un único cigoto

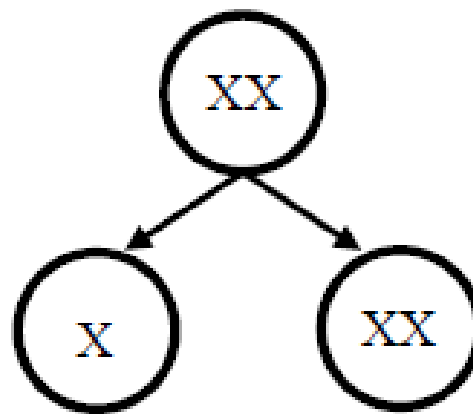
Leslie et al . A genomic view of mosaicism and human disease. Nature Reviews 2013, 14: 307-

Mosaicismo Cromosómico

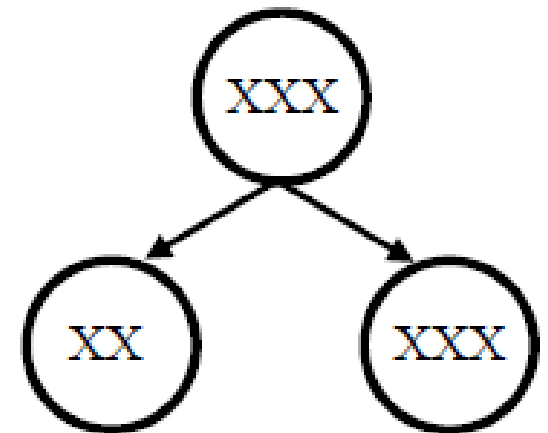
- Es una alteración mitótica y es post –Cigótica
- Existen tres mecanismos
 - No disyunción mitótica
 - Perdida en Anafase
 - Rescate trisómico



No disyunción

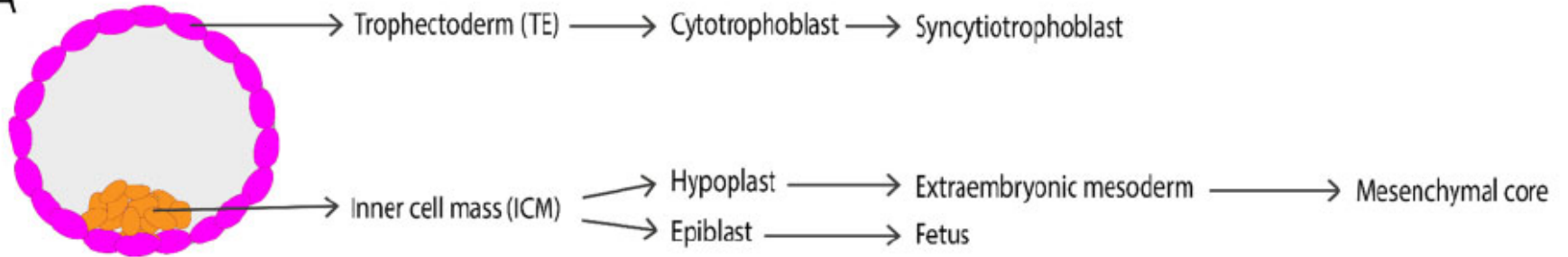


Pérdida anafásica

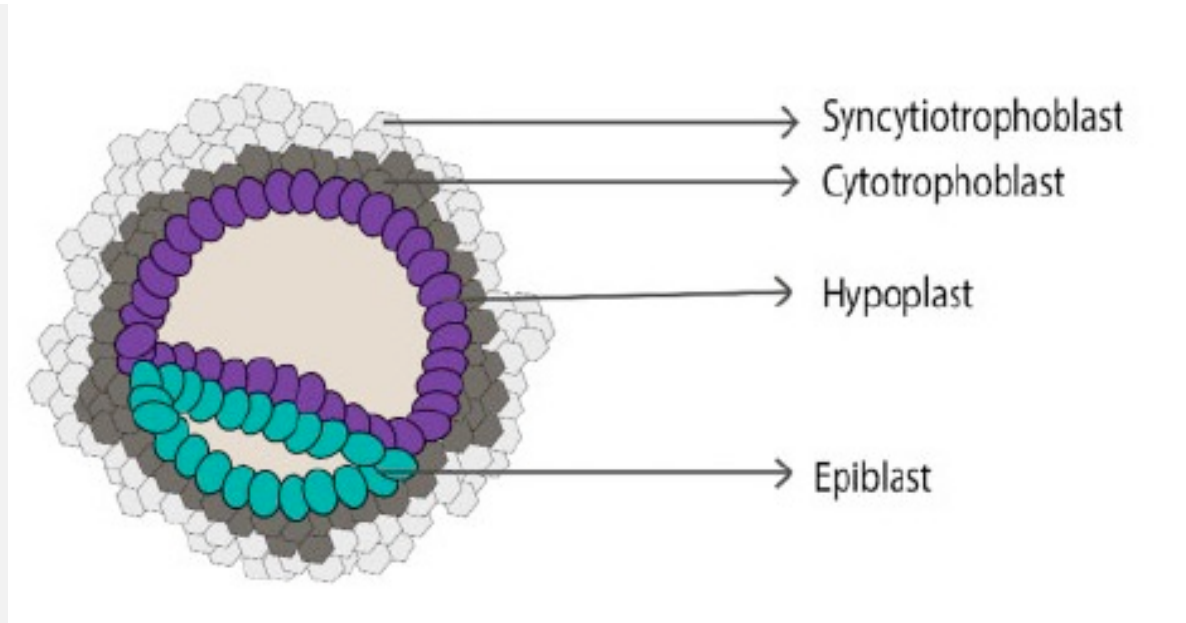


Rescate de la trisomía

A



Mosaicismo



El cigoto cuando presenta 64 células solo 3 corresponderán a embrión

Estudio Citogenético



Se realizan dos análisis

- Cultivo corto (preparación directa)
 - Análisis del citotrofoblasto
 - 24-48 horas
 - Sin contaminación materna
- Cultivo largo
 - Análisis del citotrofoblasto y del mesénquima
 - 5 a 10 días

Mosaicismo



Clasificación BVC

- Tipo I : Solo citotrofoblasto
- Tipo II : Solo mesénquima
- Tipo III: Citotrofoblasto y mesénquima

Mosaicismo



Mosaicismo fetal verdadero (TMF)

Mosaicismo confinado a la placenta (CPM)

- Se define como una alteración cromosómica anormal restringida a la placenta, mientras que el feto es cromosómicamente normal

Mosaicismo Cromosómico



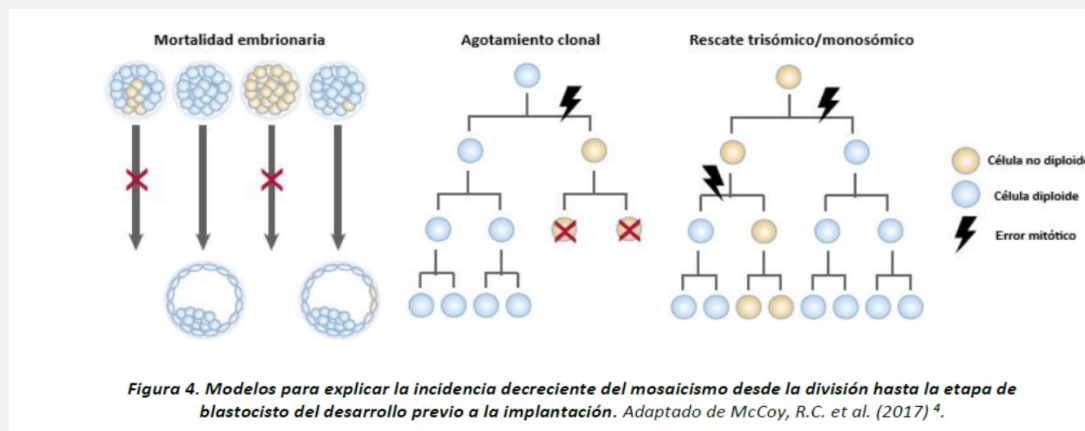
- El 2 % de las BVC presentaran Mosaicismo
- 0.2 % de los recién nacidos
- Estudios de ART
 - Estudios de blastocistos para transferencia han mostrado una prevalencia de 4.8 %
 - Con uso de aCGH y NGS se ha encontrado una prevalencia de 13-31 %

Preimplantation embryonic mosaicism: origin, consequences and the reliability of comprehensive chromosome screening. Marin et al. Curr Opin Obstet Gynecol 2017, 29:

Mosaicismos Cromosómicos

El tiempo del error de segregación definirá el grado de mosaicismo y las líneas afectadas

Se plantea que la segregación menos rigurosa en etapas iniciales que permiten una rápida división celular



Grati et al. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 42 (2017) 39-52



Incidence of the different types of mosaicisms (CPM and TFM) found after chorionic villi and amniocyte karyotyping

Involved embryo-fetal compartments	Type of fetoplacental mosaicism	Corresponding combination of affected tissues			Frequency % (n/total n)
		Cytotrophoblast	Mesenchyme	Amniotic fluid	
Placenta only	CPM I	Abnormal	Normal	Normal	35.73% (393/1100)
	CPM II	Normal	Abnormal	Normal	40.45% (445/1100)
	CPM III	Abnormal	Abnormal	Normal	10.36% (114/1100)
Placenta and fetus	TFM IV	Abnormal	Normal	Abnormal	1.55% (17/1100)
	TFM V	Normal	Abnormal	Abnormal	5.36% (59/1100)
	TFM VI	Abnormal	Abnormal	Abnormal	6.55% (72/1100)

Riesgo según BVC



- El TMF se detecto solo en el 13,5 %

CITOTROFOBLASTO	MESÉNQUIMA	TMF %
POSITIVO	NEGATIVO	4,1 %
NEGATIVO	POSITIVO	11,7%
POSITIVO	POSITIVO	38,7%

- Dependerá del grado de alteración de la línea celular
- En casos de citotrofoblasto mosaico y mesénquima homogéneamente anormal , el riesgo llega a 80.95%

Cromosomas autosómicos

- Solo se han demostrado extensión al tejido fetal
 - T4, T8, T12, T13, T14, T16, T18, T20 y T21
 - Casos aislados en T9 y T15
- Las Trisomías más frecuentes de TMF
 - T21 36.6%
 - T4 20 %
 - T18 17.5%
 - T20 11.8%
 - T16 9 %

Cromosomas



- Cromosomas Sexuales
 - Riesgo de TFM de 33.5 %
 - El mosaicismo más frecuente es el 45 X (11.5% de todos los mosaicismos)
 - Riesgo TFM 26.8 %
- Cromosomas Marcadores
 - Riesgo TFM 30.9%

Mosaicism y NIPT



Table 1. Types of Mosaicism confined to the placenta and expected result from cfDNA-based NIPT

Type of Mosaicism	Cytotrophoblast (CV-STC)	Mesenchyme (CV-LTC)	Amniotic fluid/fetal tissue	Expected cfDNA-based NIPT result
cpm i	Abnormal	Normal	Normal	False positive
cpm ii	Normal	Abnormal	Normal	True Negative
cpm iii	Abnormal	Abnormal	Normal	False positive

CPM, confined placental mosaicism; CV-LTC, chorionic villus long term culture; CV-STC, chorionic villus short term culture.
Adapted with permission [22].

Eggenhuizen et al . Confined placental mosaicism and the asociation with pregnancy outcome and fetal growth: a reviews of literature .
Human Reproduction Update, 2021 : 27; 5. 885-903



- CPM
 - Alterado BVC o Placenta
 - Normal Tejido fetal o AMCT
- Se incluyeron 70 estudios
 - Se analizaron 328 fetos
- Desde 1983 a 2020

Table 1 Numbers of confined placental mosaicism cases involving different chromosomes.

Chromosome	n	Chromosome	n
2	22	13	13
3	15	14	2
4	3	15	9
5	4	16	100
6	3	17	2
7	41	18	17
8	32	20	6
9	11	21	10
10	6	22	16
11	4	triploidy	3
12	8	tetraploidy	1

Eggenhuizen et al . Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a reviews of literature .
Human Reproduction Update, 2021 : 27; 5. 885-903



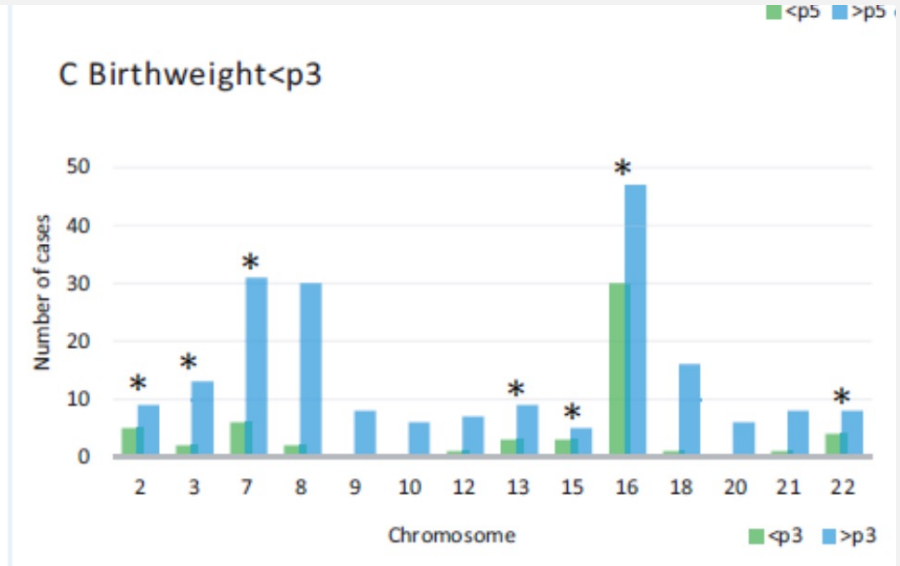
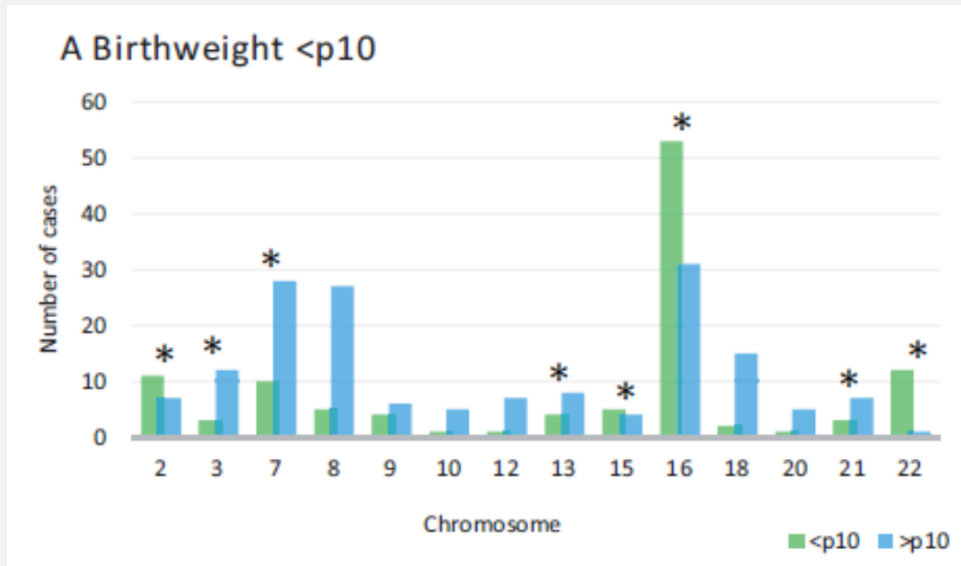
La disomia uniparental solo se estudio en 118 casos

- Se encontró en 35 casos (29.7%)
- De origen materno (90.9%)

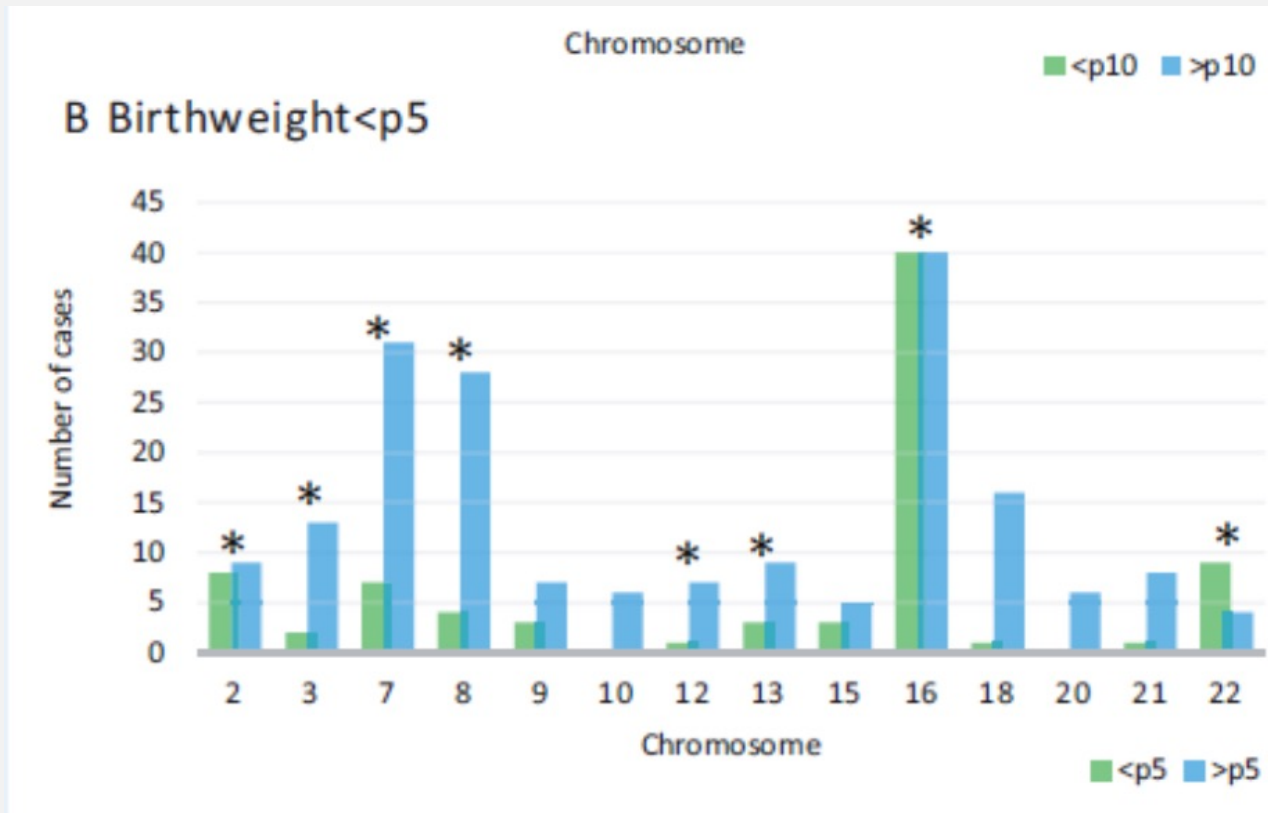
Table III Pregnancy outcomes in cases of confined placental mosaicism.

Pregnancy outcomes		Analyzed cases (n)
Gestational age (weeks)	38 + 0 (18 + 0 - 42 + 0)*	229
Female gender	168 (57.5%)	292
Preterm birth	44 (19.2%)	229
Very preterm birth	27 (11.7%)	229
IUFD	12 (3.6%)	328
TOP	15 (4.6%)	328
Postnatal death	9 (2.7%)	328
Structural fetal anomalies	38 (24.2%)	157
Pregnancy complications	21 (33.8%)	62
PIH, Preeclampsia and HELLP	9	
Gestational diabetes	1	
Premature rupture of membranes	3	
Oligo- or poly-hydramnion	8	
Prenatal fetal growth (ultrasound)		138
Normal growth	39 (28.3%)	
Growth restriction	99 (71.7%)	

Eggenhuizen et al . Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a reviews of literature .
 Human Reproduction Update, 2021 : 27; 5. 885-903



Eggenhuizen et al . Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a reviews of literature .
Human Reproduction Update, 2021 : 27; 5. 885-903



Eggenhuizen et al . Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a reviews of literature .
Human Reproduction Update, 2021 : 27; 5. 885-903



Table VII Characteristics of CPM involving chromosome 16.

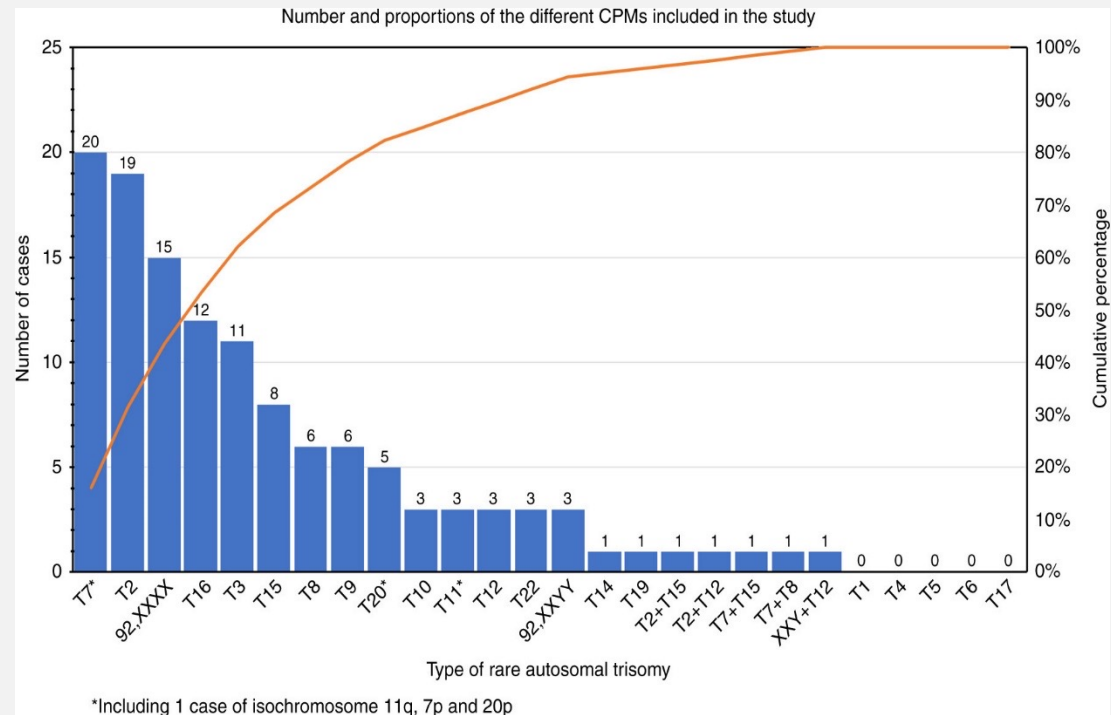
Characteristic	Analyzed cases (n)	
GA at birth in weeks (median, ICR)	36 (30-38)	77
Female fetuses	56 (68.3%)	82
FGR (on ultrasound)	53 (81.5%)	65
Extreme premature birth (<32 wks)	20 (25.9%)	77
Premature birth (<37wks)	23 (29.9%)	77
Birth weight \leq p10	53 (63.1%)	84
Birth weight \leq p5	40 (50.0%)	80
Birth weight \leq p3	30 (38.9%)	77
IUFD	8 (8.0%)	100
TOP	12 (12.0%)	100
Post-natal death	4 (4.0%)	100
Structural fetal anomalies	21 (21.0%)	100
Maternal hypertension	7 (7.0%)	100

GA, gestational age; FGR, fetal growth restriction; IUFD, intra uterine fetal death; TOP, termination of pregnancy.

Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA. Grati et al Genetic in Medicine 2020; 22: 2. 309-316



- Estudio retrospectivo
- 7 centros Italianos
- Entre enero 2018 y Mayo 2020
- 76.106 BVC
 - 1603 mosaicismo (2,1%)
 - 1212 AMCT
 - 1051 CPM



Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA. Grati et al Genetic in Medicine 2020; 22: 2. 309-316



Table 3 Summary of all association studies between CPMs and outcomes

Outcome	CPM (RATs excluding T16) <i>N</i> = 94	CPM (tetraploidy only) <i>N</i> = 18	CPM (T16 only) <i>N</i> = 12	Controls <i>N</i> = 468
Binary outcome variables (χ^2)	# Abnormal outcome/total (%) <hr/> <i>P</i> value ^a			# Abnormal outcome/total (%)
Birthweight percentile <3rd	3/87 (3.4%) <i>P</i> 1.0	0/17 <i>P</i> 0.672	3/11 (27.3%) <i>P</i> 0.007	13/401 (3.2%)
FGR	7/92 (7.6%) <i>P</i> 0.018	2/17 (11.8%) <i>P</i> 0.072	2/12 (16.7%) <i>P</i> 0.039	10/428 (2.3%)
NICU admission (excluding FGR)	5/84 (6%) <i>P</i> 0.049	1/18 (5.6%) <i>P</i> 0.317	1/10 (10%) <i>P</i> 0.192	8/420 (1.9%)
HD	6/92 (6.5%) <i>P</i> 0.60	1/18 (5.6%) <i>P</i> 1.0	1/12 (8.3%) <i>P</i> 1.0	20/428 (4.7%)
Spontaneous PTD	4/81 (4.9%) <i>P</i> 0.48	0/16 (0%) <i>P</i> 1.0	2/9 (22.2%) <i>P</i> 0.029	11/403 (2.7%)



Prenatal Identification of Confined Placental Mosaicism in Pregnant Women with Fetal Growth Restriction

Keiko Miyagami¹ · Nahoko Shirato¹ · Mikiko Izumi¹ · Tatsuko Hirose¹ · Osamu Yasui¹ · Shoko Hamada¹ · Ryu Matsuoka¹ · Nobuhiro Suzumori² · Akihiko Sekizawa¹

Received: 29 March 2021 / Accepted: 9 October 2021 / Published online: 28 October 2021
 © Society for Reproductive Investigation 2021

#	Age	Gravida	Parity	Gestation weeks at diagnosis	Lowest SD value of fetal weight	Result from cfDNA in maternal plasma	Fetal / neonatal Karyotype	Placental Karyotype	Gestational weeks at delivery	Birth weight (SD)	Placental weight
1	35	2	1	19 w (-3.9SD)	-4	Trisomy 22	46,XX	47,XX, +22	37.1	1119g (-5.1SD)	255g (-2.6SD)
2	38	2	1	22 w (-3.6SD)	-5.1	Trisomy 2	46,XY	47,XY, +2	31.0	498g (-5.6SD) IUFD	200g (-1.5SD)
3	31	3	1	26 w (-2.5SD)	-3.4	Trisomy 2	46,XX	47,XX,+2	34.7	1390g (-2.9SD)	240g
4	32	3	0	23 w (-2.0SD)	-3	Trisomy 2	47,XX, +mar [14] /46, XX [6]	47,XX, +mar (sSMC derived from chr.2)	38.8	2045g (-2.6SD)	470g (-1.0SD)
5	38	1	0	32 w (-2.0SD)	-2.8	Trisomy 7 (about 12% mosaic)	46,XX	46,XX	34.3	1549g (-2.0SD)	250g

Conclusiones



El Mosaicismo Cromosómico es un desafío en las BVC

La mayoría de los mosaicismos de BVC serán CPM

El mosaicismo será responsable de falsos positivos y negativos en NIPT

Las BVC con mosaicismo se deberán confirmar con estudio invasivo (AMCT-Cordocentesis)

Los CPM son embarazos de alto riesgo