

# EL DISEÑO DE ARRAY-CGH OPTIMIZADO PARA DIAGNÓSTICO PRENATAL IDENTIFICA UN 10% DE CASOS PATOLÓGICOS, LIMITANDO AL 0.6% LOS CASOS CON VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO: EXPERIENCIA EN >1.000 CASOS.

María Calvente, Francisco Martínez, Sara Comín, Juan C. Cigudosa, Javier Suela

Laboratorio de Genómica. NIMGenetics. Parque Científico Madrid, Madrid.

## INTRODUCCIÓN

El arrayCGH es una tecnología cuya implementación al diagnóstico genético prenatal se ve limitada por su capacidad de resolución y posible sobre-información.

Creemos que es posible superar esas limitaciones mediante un diseño orientado para diagnóstico prenatal y lo hemos analizado en una muestra de >1000 muestras prenatales analizadas con el mismo diseño.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Incluimos un total de 1053 muestras prenatales: líquido amniótico de semana 16 (>5ml), fragmentos de biopsia coriónica de semanas 11-13 (2mm<sup>3</sup> de material fresco incluido en suero fisiológico o medio de cultivo, o cultivo prenatal confluyente para su uso en citogenética.

Todas los ADN extraídos fueron analizados con KaryoNIM® Prenatal, un diseño de array-CGH orientado a diagnóstico prenatal, que incluye al menos 124 síndromes genéticos con pronóstico conocido. El diseño no incluye regiones de susceptibilidad, como por ejemplo autismo, ni síndromes conocidos con penetrancia incompleta.

Adicionalmente, el diseño permite la detección de regiones no polimórficas con un tamaño superior a 2 megabases.

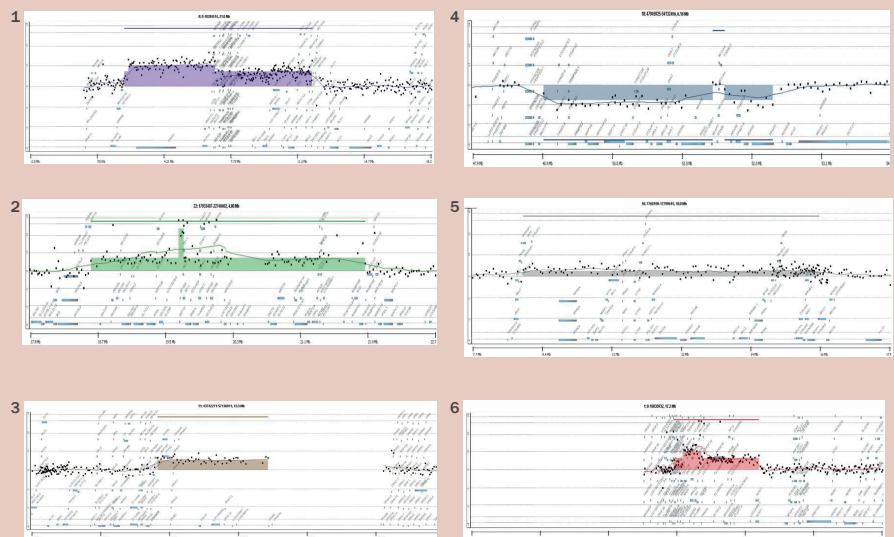
## RESULTADOS

De las 1053 muestras incluidas (recopiladas en años 2013-2016), fueron analizadas 1043 (99.99%). Se identificaron un total de 110 casos (10.44%) con variantes genómicas patológicas descritas que podrían, o bien explicar los hallazgos ecográficos informados, o bien estar asociados a un fenotipo síndromico evidente (tabla 1)

Tabla 1. Patología detectada por array-CGH en el estudio

Hallazgos en cuanto a interpretación	N	%
Sin patología	927	88.88
Variantes patológicas	110	10.55
Cromosoma completo	44	4.22
Alteración >10Mb	41	3.93
Alteración 5-10Mb	9	0.86
Alteración 2-5Mb	9	0.86
Alteración <2Mb	7	0.67
Variantes probablemente patológicas	6	0.57

Figura 1. Imagen génica de las 6 alteraciones probablemente patológicas detectadas



Se detectaron 6 muestras con variantes no conocidas, con un tamaño superior a las 2 megabases (0.6%); dos de ellas, por tamaño, relación con los hallazgos y revisión bibliográfica, constituían entidades patológicas; las otras cuatro, debido a su carácter potencialmente patológico fueron evaluadas con un estudio de progenitores, siendo las cuatro variantes de novo (tabla 2, figura 1).

Tabla 2. Listado de variantes probablemente asociadas a patología detectadas en el estudio.

Caso	Sospecha clínica	Tipo	Citobanda	Coordenadas	Tamaño (Mb)	Estudio progenitores	Observaciones
1	Cardiopatía congénita	Duplicación	8p23.3p23.1	chr8:2.7-11.9M	9.83	-	Posible síndrome dup8p23 (no OMIM). Incluye gen GATA4
2	Cardiopatía, malformación cerebral	Duplicación	22q11.21	chr22:18.6-21.7M	3.12	de novo	Síndrome dup22q11.2 (OMIM#608363). Asociación clínica prenatal con cardiopatía
3	Ausencia cámara gástrica	Duplicación	11p11.12	chr11:47.8-51.4M	3.56	de novo	Bibliografía relaciona región de novo con patología dismórfica
4	Ductus venoso, edema nual	Delección	10q11.21q11.22	chr10:49-52.3M	3.37	de novo	Bibliografía relaciona región de novo con patología dismórfica
5	Cardiopatía congénita, sospecha de Noonan	Duplicación	16p13.2p13.11	chr16:8.9-16M	7.07	de novo	Bibliografía relaciona región de novo con patología cardíaca
6	Ventriculomegalia, malformación cerebral	Duplicación	1p36.33p36.32	chr1:2-4.8M	3.56	de novo	Bibliografía relaciona región de novo con patología dismórfica

## CONCLUSIONES

La utilización de un array-CGH orientado a patología prenatal permite, por una parte, una detección óptima (10%) de variantes patológicas relacionadas con un fenotipo síndromico o malformativo y, por otra, la reducción casi total (0.6%) de variantes de significado incierto que pudieran generar incertidumbre en el diagnóstico prenatal.