

# Curso Biología Molecular CMR

## Clase: 'Diagnóstico Molecular en Medicina Reproductiva'



## TEST PRENATAL NO INVASIVO: *CASOS CLÍNICOS*

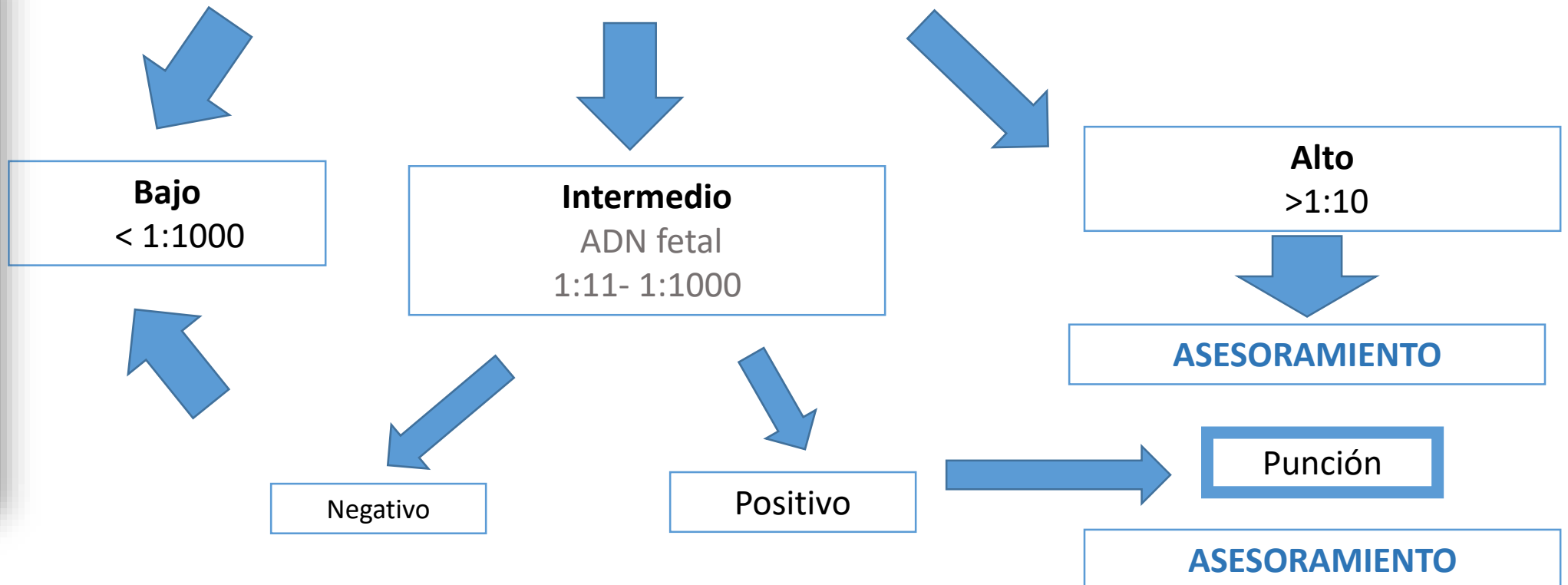
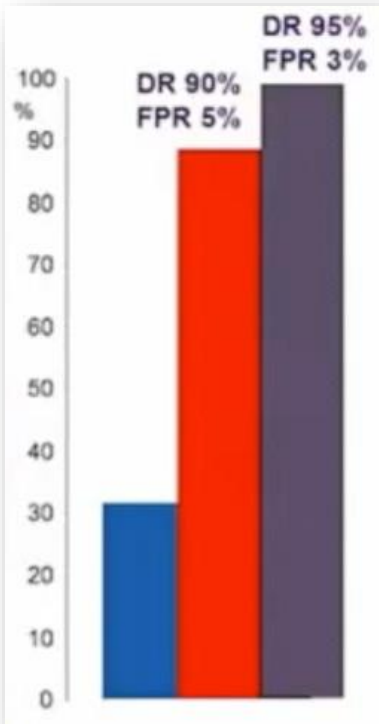
29/10/2020

DRA. IVANA CANONERO  
*Genética Médica*

# Screening Combinado del 1er Trimestre

Edad + Ecografía + marcadores bioquímicos

Cálculo de riesgo de aneuploidía



**Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy,  
2016 update: a position statement of the American College  
of Medical Genetics and Genomics**

Anthony R. Gregg, MD, MBA<sup>1</sup>, Brian G. Skotko, MD, MPP<sup>2</sup>, Judith L. Benkendorf, MS<sup>3</sup>,  
Kristin G. Monaghan, PhD<sup>4</sup>, Komal Bajaj, MD<sup>5</sup>, Robert G. Best, PhD<sup>6</sup>, Susan Klugman, MD<sup>7</sup> and  
Michael S. Watson, MS, PhD<sup>3</sup>; on behalf of the ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group

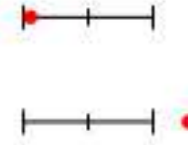
## ACMG recomienda

**Informar a todas las pacientes que NIPT es la opción de screening MÁS SENSIBLE para las trisomías tradicionales (T21, T18 y T 13)**

# CASO 1

## First Trimester Ultrasound:

Findings	Alive fetus
Fetal heart activity	visualised
Crown-rump length (CRL)	74.5 mm
Nuchal translucency (NT)	3.6 mm
Ductus Venosus PI	1.500



### Chromosomal markers:

Nasal bone: present; Tricuspid Doppler: normal.

## Maternal Serum Biochemistry:

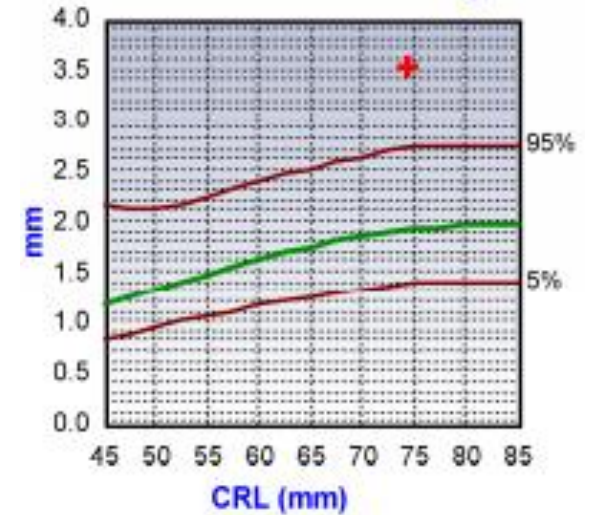
Free $\beta$ -hCG	273.8 IU/l	equivalent to 8.200 MoM
PAPP-A	11.590 IU/l	equivalent to 2.600 MoM
PIGF	42.310 pg/l	equivalent to 1.220 MoM

Uterine artery PI:	1.10	equivalent to 0.710 MoM
Mean Arterial Pressure:	79.5 mmHg	equivalent to 0.970 MoM

## Risks / Counselling:

Condition	Background risk	Adjusted risk
Trisomy 21	1: 65	>1: 4
Trisomy 18	1: 167	1: 65
Trisomy 13	1: 522	1: 61
Preeclampsia before 34 weeks		<1: 20000
Fetal growth restriction before 37 weeks		1: 1005

## Nuchal translucency



Prueba invasiva o NIPT?

## RESULTADOS DEL ANÁLISIS

**EDAD GESTACIONAL**

13 sem

**ANEUPLOIDÍAS  
DETECTADA**

**Trisomía 21**

**HALLAZGOS INC**

NO DETECTA

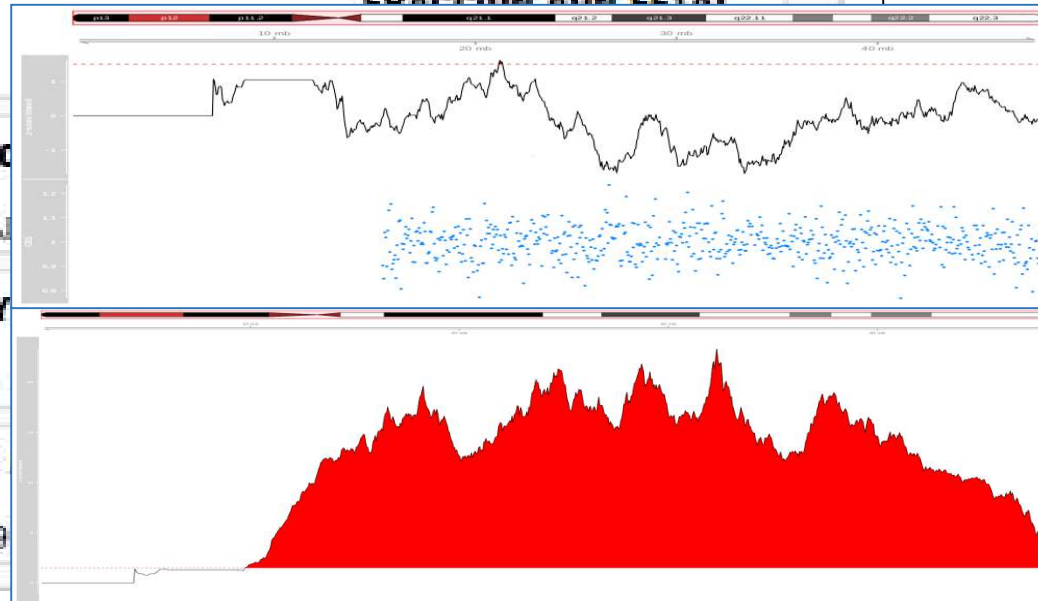
**CROMOSOMA Y**

DETECTADO

**CROMOSOMAS**

18, 13, X, 7, 9

### FRACCIÓN ADN FETAL



## Resultados deta

Condición testada

- Trisomía 21
- Trisomía 18
- Trisomía 13
- Monosomía X
- Otras Trisomías

### Anexo 2. Puntajes detallados

Puntaje	Cromosoma 21	Cromosoma 18	Cromosoma 13
Z	11.42	-1.84	0.63
ZZ	10.03	-0.76	0.17
MAI	5.04	-0.31	0.1
MAR	-0.08	NO	NO

### Anexo 3. Performance descripta del test usando esta metodología

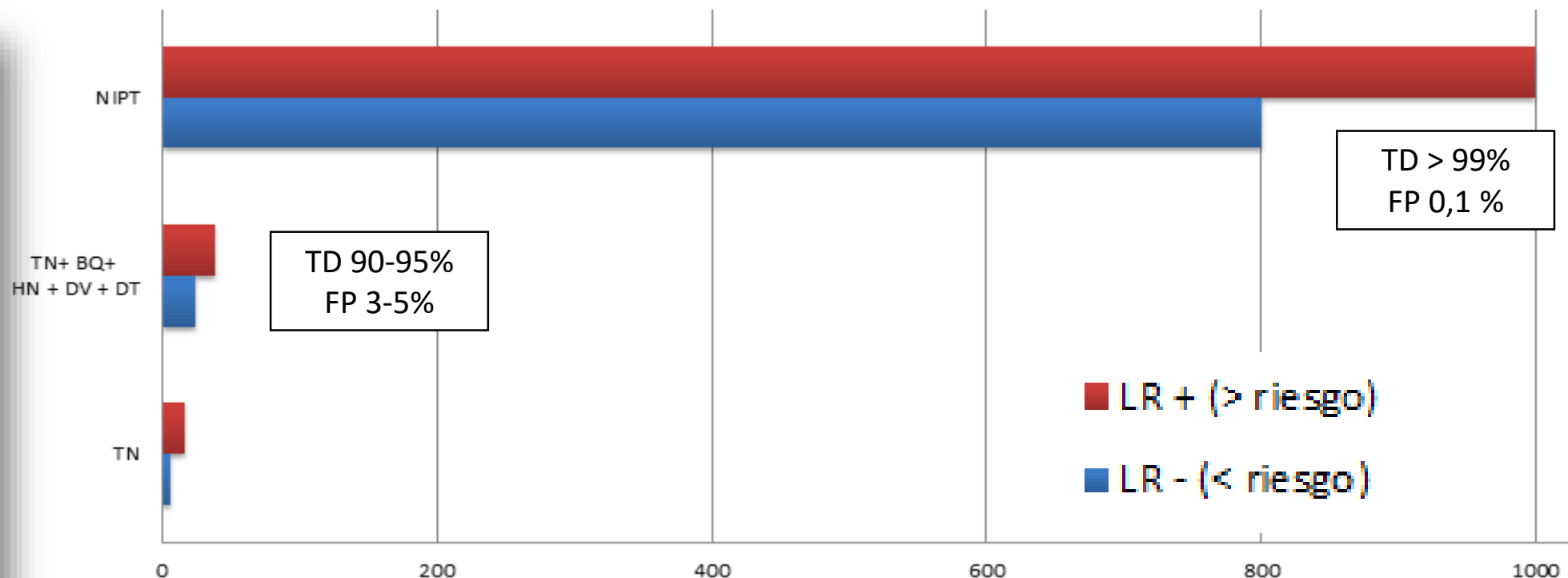
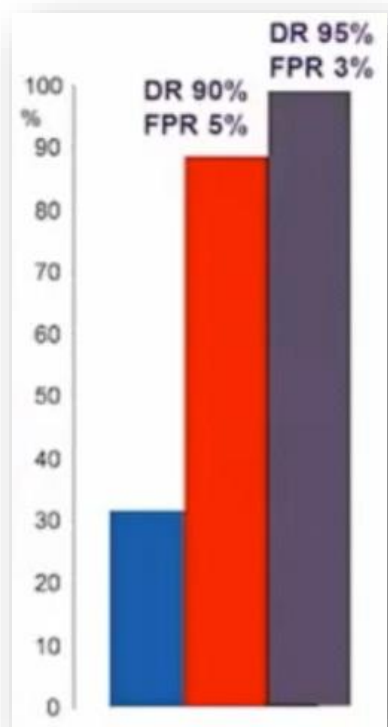
Cromosoma	Performance
T21	Sensibilidad 99.1%
T21	Especificidad 99.9%
T18	Sensibilidad 99.9%
T18	Especificidad 99.6%
T13	Sensibilidad 91.7%
T13	Especificidad 99.4%

### Anexo 4. Parámetros de calidad de la muestra

Muestra	QS (1)	MAPO30 (2)
5155273	1.07	36708615

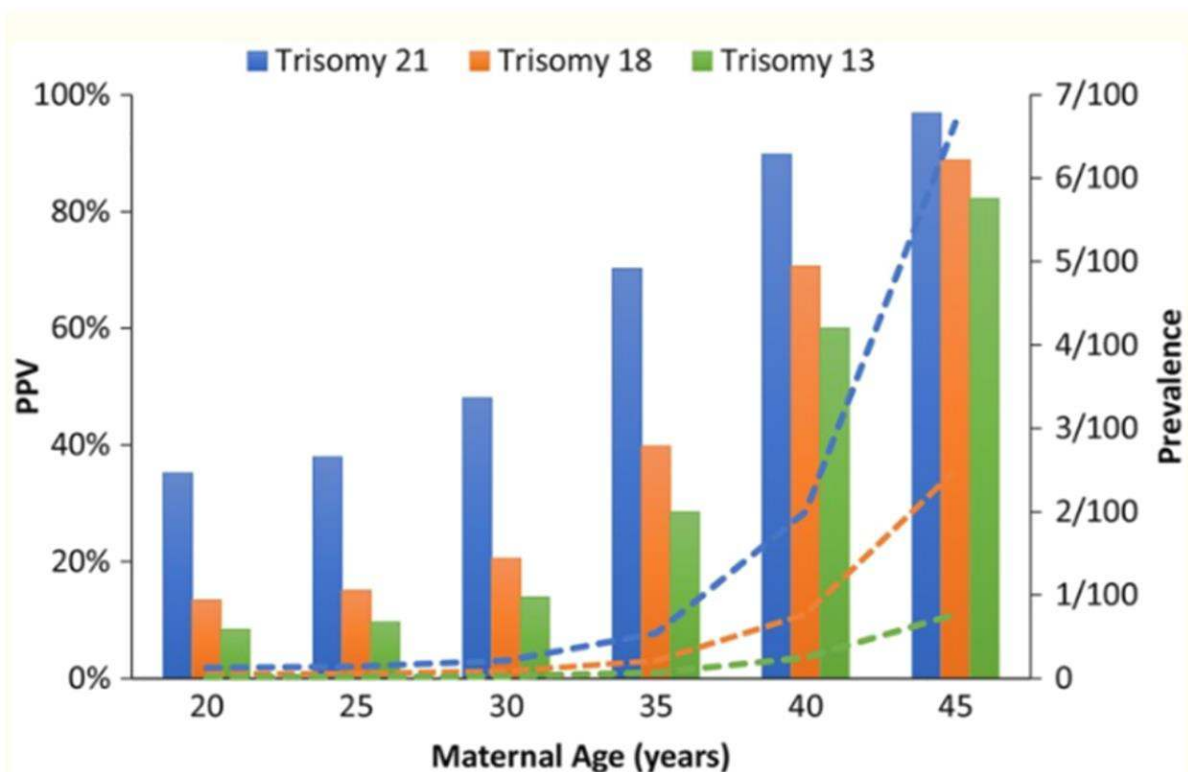
# NIPT: ¿Screening o Diagnóstico?

## Test de Screening avanzado



## Noninvasive prenatal testing in the general obstetric population: clinical performance and counseling considerations in over 85 000 cases.

Taneja PA<sup>1</sup>, Snyder HL<sup>1</sup>, de Feo E<sup>1</sup>, Kruglyak KM<sup>1</sup>, Halks-Miller M<sup>1</sup>, Curnow KJ<sup>1</sup>, Bhatt S<sup>1</sup>.



sensitivity and specificity for AD/AS samples compared with published validation metrics

Indication	CLIA laboratory				Validation studies <sup>a</sup>	
	Observed sensitivity <sup>b</sup>	Sensitivity range <sup>c</sup>	Observed specificity <sup>b</sup>	Specificity range <sup>c</sup>	Sensitivity	Specificity
Trisomy 21	99.49%	98.66–99.53%	99.77%	98.92–99.91%	100%	99.76%
Trisomy 18	97.23%	94.20–98.15%	99.69%	99.51–99.85%	97.37%	99.57%
Trisomy 13	97.98%	95.56–98.87%	99.84%	99.77–99.93%	87.50%	100%

Observed positive predictive values by condition

Variable	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	Overall
AD/AS samples <sup>a</sup>	85.5% (443/518)	51.2% (130/254)	41.0% (43/105)	70.2% (616/877)
AD samples <sup>a</sup>	92.8% (439/473)	74.3% (127/171)	50.0% (42/84)	83.5% (608/728)

<sup>a</sup>Observed PPV based on cytogenetically confirmed cases.

## Determinación del Sexo fetal y anomalías del par sexual

Genetics  
inMedicine

ACMG STATEMENT

© American College of Medical Genetics and Genomics

### Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics

Anthony R. Gregg, MD, MBA<sup>1</sup>, Brian G. Skotko, MD, MPP<sup>2</sup>, Judith L. Benkendorf, MS<sup>3</sup>,  
Kristin G. Monaghan, PhD<sup>4</sup>, Komal Bajaj, MD<sup>5</sup>, Robert G. Best, PhD<sup>6</sup>, Susan Klugman, MD<sup>7</sup> and  
Michael S. Watson, MS, PhD<sup>3</sup>; on behalf of the ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group

## ACMG recomienda

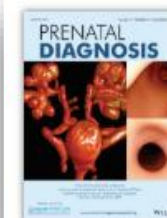
Informar a todas las mujeres  
embarazadas, de la disponibilidad del  
uso ampliado de cribado de  
aneuploidías del cromosoma sexual

### PRENATAL DIAGNOSIS

ORIGINAL ARTICLE

Clinical accuracy of abnormal cell-free fetal DNA results for the  
sex chromosomes

Emily W. Scibetta, Stephanie L. Gaw, Rashmi R. Rao, Neil S. Silverman, Christina S. Han, Lawrence D. Platt



Volume 37, Issue 13  
December 2017  
Pages 1291-1297

VPP 50%  
TFP: 1%



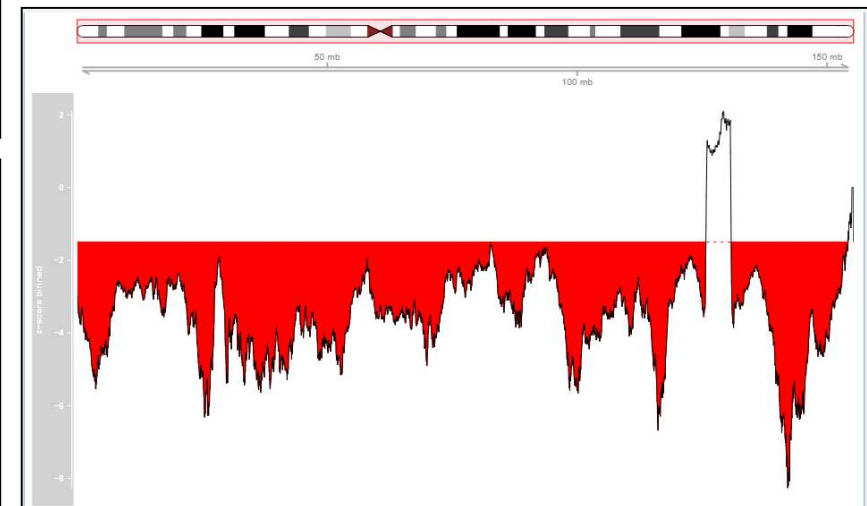
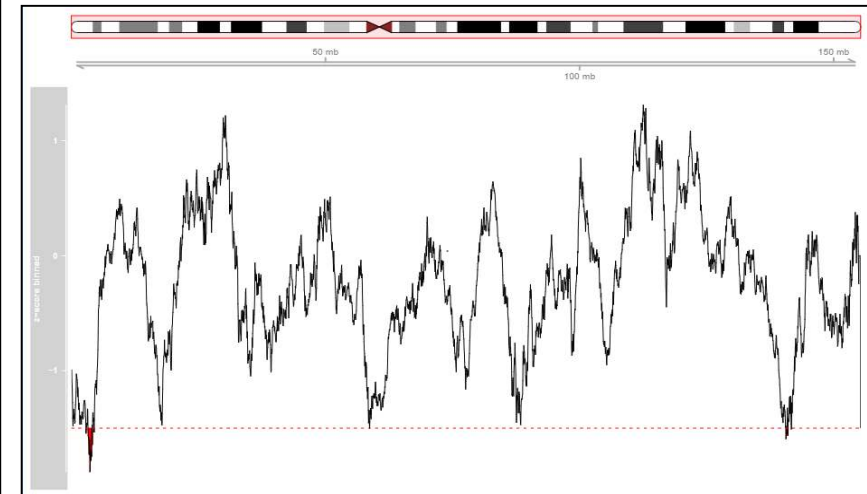
## Caso 2 : Embarazo de 16 semanas con higroma quístico, derrame pleural bilateral, edema subcutáneo, hidrops, arteria umbilical única, ductus venoso alterado, micromelia

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

<b>EDAD GESTACIONAL</b> 16.3 sem	<b>FRACCIÓN ADN FETAL</b> 5.85 %
<b>ANEUPLOIDÍAS DETECTADA</b>  <b>Monosomía X</b>	<b>HALLAZGOS INCIDENTALES</b>  NO DETECTADOS
	<b>CROMOSOMA Y</b>  NO SOLICITADO
	<b>CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES</b>  21, 18, 13, 7, 9, 14, 15, 16, 22

### Resultados detallados

Condición testada	% Riesgo a priori *	% Riesgo personalizado **	Resultado
Trisomía 21	0.45%	< 0.01%	NO DETECTADA
Trisomía 18	0.2%	< 0.01%	NO DETECTADA
Trisomía 13	0.2%	< 0.01%	NO DETECTADA
Monosomía X			DETECTADA
Otras Trisomías			NO DETECTADAS



# Caso 2.1 : Embarazo de 10,5 semana

**RESULTADOS DEL ANÁLISIS**

<b>EDAD GESTACIONAL</b> 10.5 sem	<b>FRACCIÓN ADN FETAL</b> 9.44 %
-------------------------------------	-------------------------------------

**ANEUPLOIDÍA  
DETECTADA**

**Monosomía X**

**HALLAZGOS INCIDENTALES**

NO DETECTADOS

**CROMOSOMA Y**

NO DETECTADO

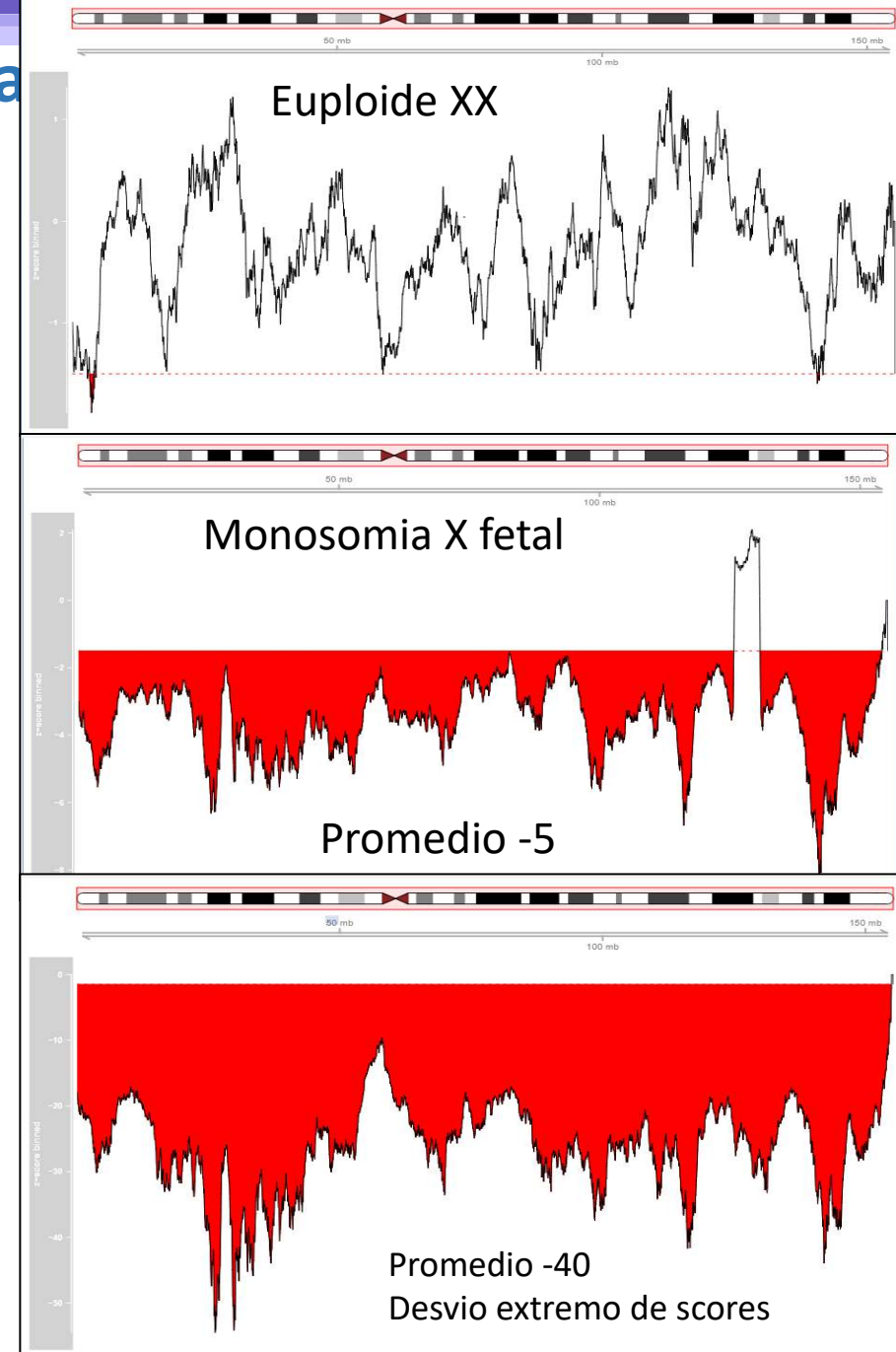
**CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES**

21, 18, 13, 7, 9, 14, 15, 16, 22

**Resultados detallados**

Condición testeada	% Riesgo a priori *	% Riesgo personalizado **	Resultado
Trisomía 21	< 0.01%	< 0.01%	NO DETECTADA
Trisomía 18	0.08%	< 0.01%	NO DETECTADA
Trisomía 13	0.08%	< 0.01%	NO DETECTADA
Monosomía X			DETECTADA
Otras Trisomías			NO DETECTADAS

**Monosomía del x de origen materno?**  
**Mosaico del par sexual materno?**



**Monosomía del x de origen materno?  
Mosaico del par sexual materno?**

## Interpretación

Se han detectado alteraciones numéricas en el rango de monosomía para el cromosoma X. No se han detectado alteraciones numéricas en el resto de los cromosomas estudiados en la muestra de sangre de la paciente analizada.

No se ha detectado presencia de cromosoma Y en la muestra de sangre de la paciente, resultado consistente con la gestación de un feto de sexo femenino.

Los algoritmos de cálculo de riesgo indican presencia de monosomía del cromosoma X, por lo que se informa como detectada. Pero, si bien el score Z del cromosoma X se ubica en el rango de monosomía, éste presenta un valor discordante en relación a la fracción fetal, que supera los rangos esperados que han sido determinados en casos previos de síndrome de Turner fetal. Esto nos orienta a sospechar un origen materno, sin poder desoartar un eventual origen materno y fetal de la aneuploidía.

## Recomendaciones

Se deberá correlacionar este resultado con el screening del primer trimestre y cariotipo materno, para definir la confirmación citogenética por prueba invasiva fetal.

Si bien la madre refiere un cariotipo normal de 20 metafases (46, XX), debido a los antecedentes reproductivos con niveles de hormona antimulleriana baja y FSH elevada, se sugiere complementar el análisis con un nuevo cariotipo materno con alto recuento de metafases, investigando un probable mosaico materno bajo responsable de la aneuploidía del par sexual.

El paciente debe recibir asesoramiento genético, en un entorno familiar, en una consulta especializada.

**Mosaico materno  
46,XX(84)/45,X(16)**

## Extender NIPT a otras anomalías cromosómicas

Genetics  
inMedicine

ACMG STATEMENT

© American College of Medical Genetics and Genomics

### Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics

Anthony R. Gregg, MD, MBA<sup>1</sup>, Brian G. Skotko, MD, MPP<sup>2</sup>, Judith L. Benkendorf, MS<sup>3</sup>,  
Kristin G. Monaghan, PhD<sup>4</sup>, Komal Bajaj, MD<sup>5</sup>, Robert G. Best, PhD<sup>6</sup>, Susan Klugman, MD<sup>7</sup> and  
Michael S. Watson, MS, PhD<sup>3</sup>; on behalf of the ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group

## ACMG NO recomienda

**NIPT para detectar aneuploidías autosómicas que no sean los  
que involucran los cromosomas 13, 18 y 21**

# CASO 3

## First Trimester Ultrasound:

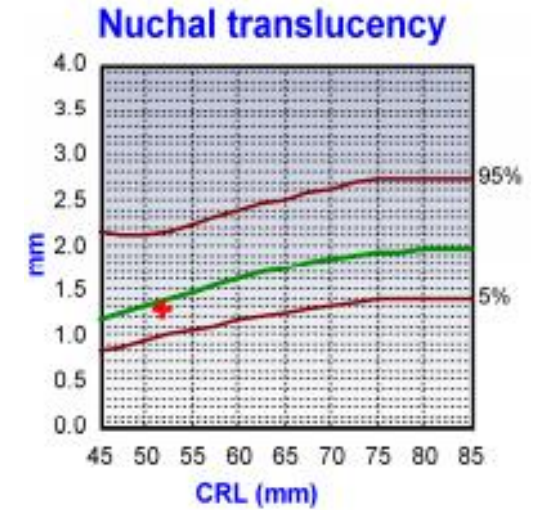
Findings	Alive fetus
Fetal heart activity	visualised
Crown-rump length (CRL)	51.8 mm
Nuchal translucency (NT)	1.3 mm
Placenta	anterior
Cord	3 vessels



**Fetal anatomy:**  
See adjunted report.

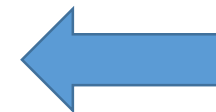
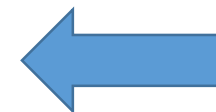
## Maternal Serum Biochemistry:

Free $\beta$ -hCG	48.9 IU/l	equivalent to 1.045 MoM
PAPP-A	0.490 IU/l	equivalent to 0.250 MoM
PIGF	11.820 pg/l	equivalent to 0.354 MoM
<b>Uterine artery PI:</b>	<b>2.30</b>	<b>equivalent to 1.310 MoM</b>
<b>Mean Arterial Pressure:</b>	<b>83.2 mmHg</b>	<b>equivalent to 1.020 MoM</b>



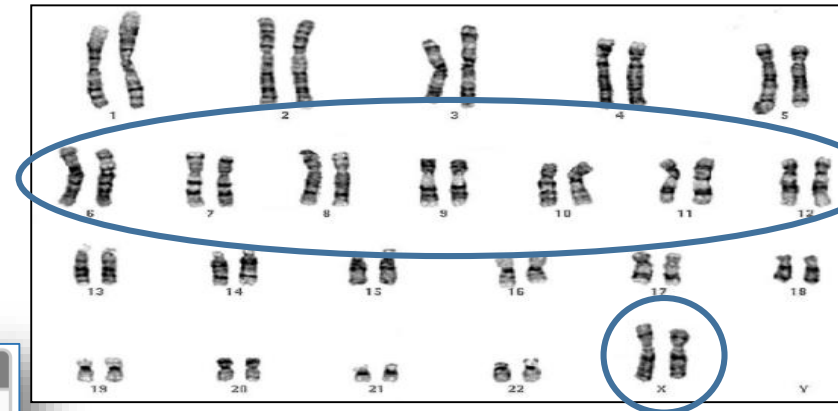
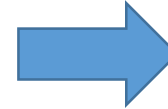
## Risks / Counselling:

<i>Condition</i>	<i>Background risk</i>	<i>Adjusted risk</i>
Trisomy 21	1: 171	<b>1: 24</b>
Trisomy 18	1: 392	1: 1464
Trisomy 13	1: 1236	1: 109
Preeclampsia before 34 weeks		<b>1: 45</b>
Fetal growth restriction before 37 weeks		<b>&gt;1: 4</b>



# Punción de vellosidad corial

QF-PCR 21, 18, 13, X e Y: normal  
 Cariotipo en vellosidad corial  
**47, XX + C**



**RESULTADOS DEL ANÁLISIS**

**EDAD GESTACIONAL**  
27 sem

**FRACCIÓN ADN FETAL**  
13.79 %

**ANEUPLOIDÍAS DETECTADA**  
**Trisomía 9**

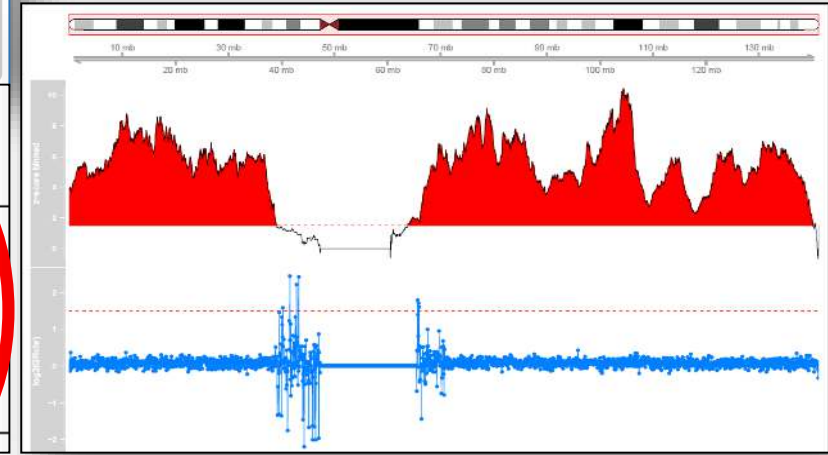
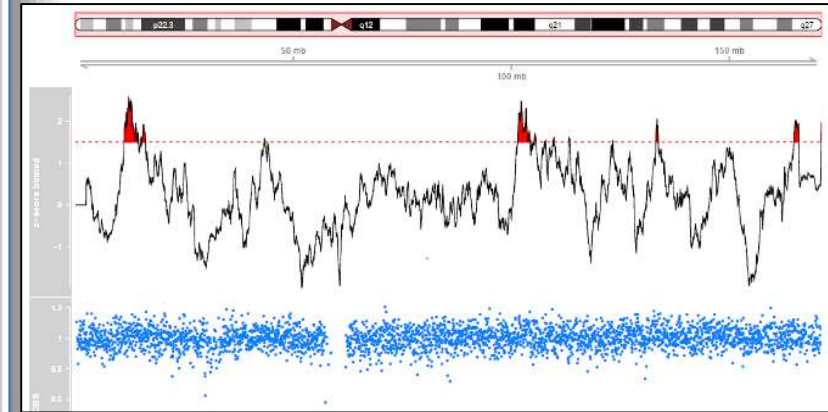
**HALLAZGOS INCIDENTALES**  
NO SOLICITADOS

**CROMOSOMA Y**  
NO DETECTADO

**CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES**  
21, 18, 13, X, 7, 14, 15, 16, 22

## Resultados

Score	Trisomía.21	Trisomía.18	Trisomía.13	Trisomía.9
Z	-0.79	-1.01	-1.28	22.35
ZZ	-0.2	-0.24	-0.29	31.14
MAI	-0.32	-0.48	-0.39	5.43
MAR	NO	NO	NO	-0.24



Cariotipo en Líquido amniótico: 46, XX

MOSAICO CONFINADO A PLACENTA

EL EMBARAZO SE DETUVO  
ESPONTÁNEAMENTE 29-30 semanas

Y si sólo se hubiera realizado amniocentesis??

Si el mosaico placentario hubiera sido parcial,  
quizá habría tenido mejor pronóstico

Relación FT/FF  
 $\approx 1$ : peor pronóstico  
 $< 1$ : mejor pronóstico

Y si el cromosoma extra hubiera estado imprintado?



Líquido amniótico 46, XX



Vellosidad corial 47, XX + 9

# Doble aneuploidía

**RESULTADOS DEL ANÁLISIS**

<b>EDAD GESTACIONAL</b> 14.2 sem	<b>FRACCIÓN ADN FETAL</b> 9.4 %
-------------------------------------	------------------------------------

**ANEUPLOIDÍAS  
DETECTADAS**

Trisomía 21  
Trisomía 6

**CROMOSOMA Y**  
NO DETECTADO

**CROMOSOMAS SOLICITADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES**  
20 pares autosomales y par sexual

## Resultados detallados

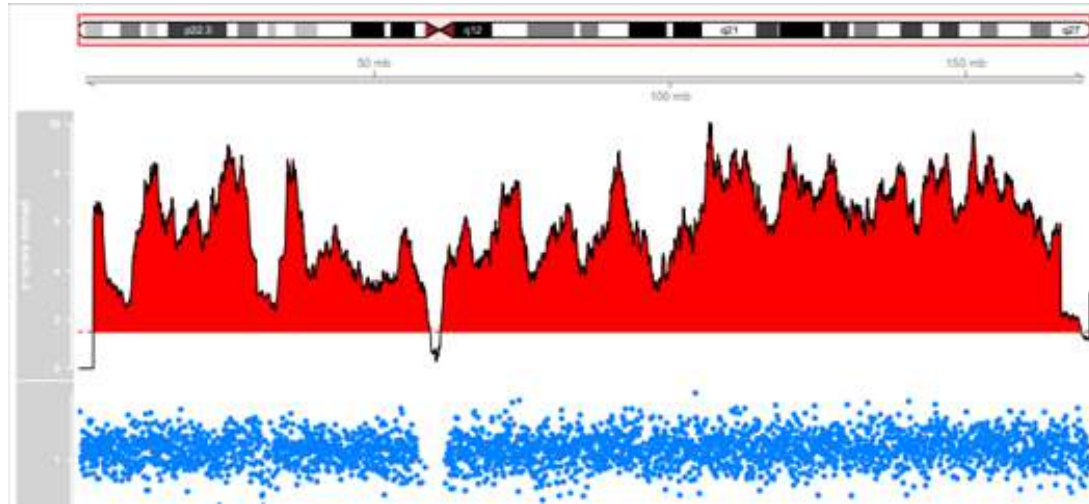
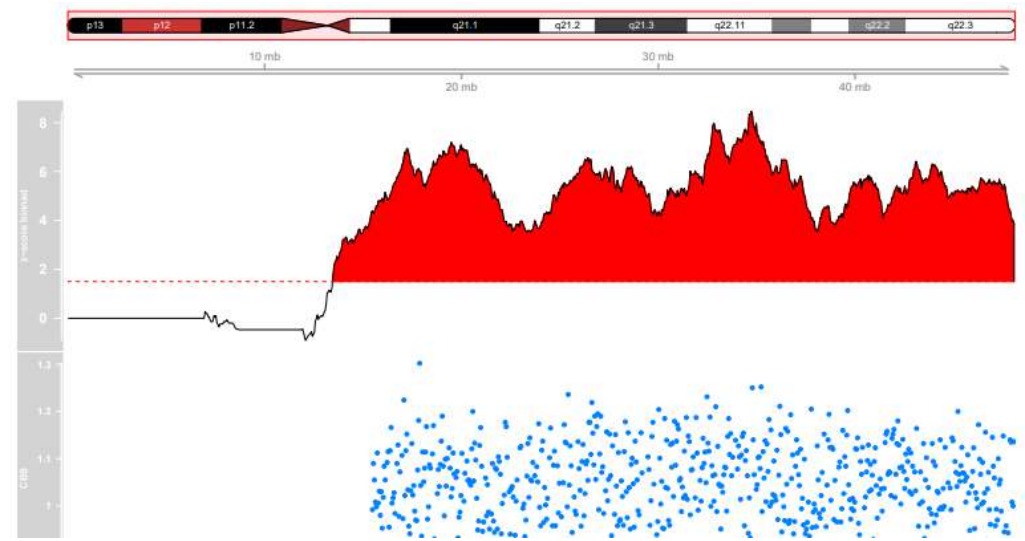
Condición testeada	% Riesgo a priori *	% Riesgo a posteriori **	% VPP ***	Resultado
Trisomía 21	5.88%	> 99.99%	>99%	DETECTADA
Trisomía 18	1.67%	< 0.01%		NO DETECTADA
Trisomía 13	0.53%	< 0.01%		NO DETECTADA
Monosomía X				NO DETECTADA
Aneuploidías cromosomas 7,9,14,15,16,22				NO DETECTADAS
Trisomía 6				DETECTADA
CNVs (****)				NO DETECTADA

### Score Trisomía 21

Z	9.41
ZZ	1.38
MAI	5.18
MAR	-0.3

### Score Trisomía 6

Z	29.39
ZZ	10.65
MAI	5.81
MAR	-0.39





## CASO 4

Paciente de 33 años, 13 semanas de gestación

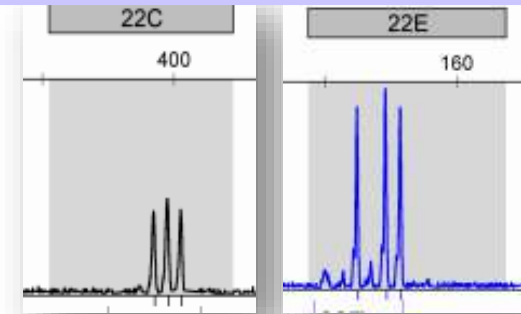
Screening combinado

- Hendidura labio alvéolo palatina bilateral
- Hueso nasal hipoplásico
- Translucencia nucal aumentada de 5,2 mm
- Arteria umbilical única

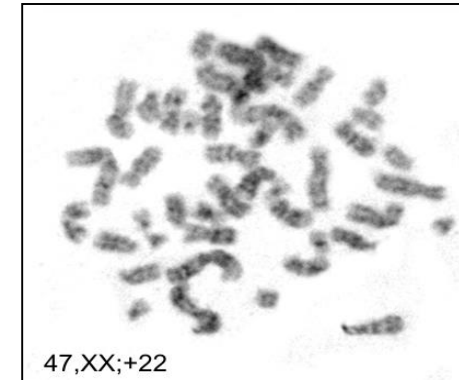
RESULTADOS DEL ANÁLISIS

<b>EDAD GESTACIONAL</b> 15 sem	<b>FRACCIÓN ADN FETAL</b> 10.01 %
<b>ANEUPLOIDÍAS DETECTADA</b>  <b>Trisomía 22</b>	<b>HALLAZGOS INCIDENTALES</b>  NO DETECTADOS
	<b>CROMOSOMA Y</b>  NO DETECTADO
	<b>CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES</b>  21, 18, 13, X, 7, 9, 14, 15, 16

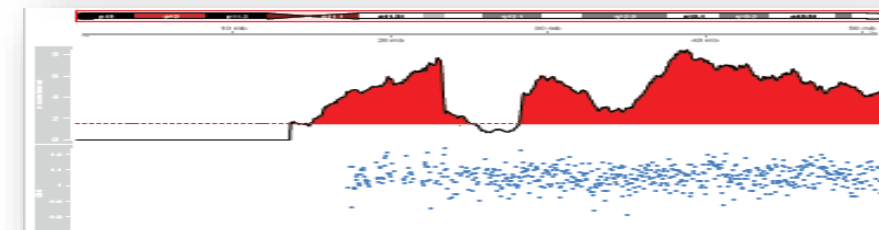
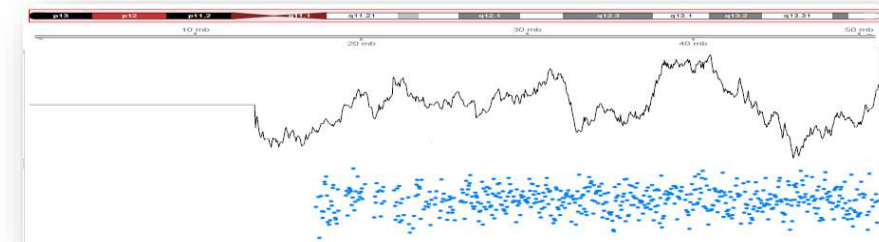
Puntaje	Cromosoma 21	Cromosoma 18	Cromosoma 13	Cromosoma 22
Z	1.8	-2.86	0.86	9.98
ZZ	0.61	-1.15	0.26	5.90
MAI	0.61	-0.63	0.26	4.92
MAR	NO	NO	NO	-0.18



QF-PCR en  
vellosidad corial  
XX + 22



Cariotipo  
vellosidad corial  
47, XX + 22



## Caso 5



### First Trimester Ultrasound:

**Translucencia nucal**                    **1mm**  
**Ductus venoso IP**                    **1,57**  
**Hueso nasal:**                            **Presente**  
**Doppler tricuspídeo:**                **normal**

### Maternal Serum Biochemistry:

**Free B-hCG**            **4,25 MoM**  
**PAPP-A**                **0,39 MoM**  
**PLGF**                    **0,30 MoM**

### Risks / Counselling:

**Trisomía 21**                                    **1:25**  
**Trisomía 18**                                    **1:3300**  
**Trisomía 13**                                    **> 1:4**  
**Preeclampsia antes de 34 semanas**    **1:65**  
**RCIU antes semana 37**                    **1: 13**

Score	Trisomia.21	Trisomia.18	Trisomia.13	Trisomía.22
Z	1.8	-2.88	0.88	9.98
ZZ	0.61	-1.15	0.28	5.90
MAI	0.61	-0.63	0.28	4.92
MAR	NO	NO	NO	-0.18

**ANEUPLOIDÍAS DETECTADA**  
Trisomía 22

**HALLAZGOS INCIDENTALES**  
NO DETECTADOS

**CROMOSOMA Y**  
NO DETECTADO

**CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES**  
21, 18, 13, X, 7, 9, 14, 15, 16

**Cariotipo: 47, XX +22**

### Seguimiento ecográfico semana 20:

-RCIU

-**Cardiopatía congénita** constituida por:

**Atresia valvular tricuspídea**

**Hipoplasia ventricular derecha**

**Comunicación interventricular amplia**

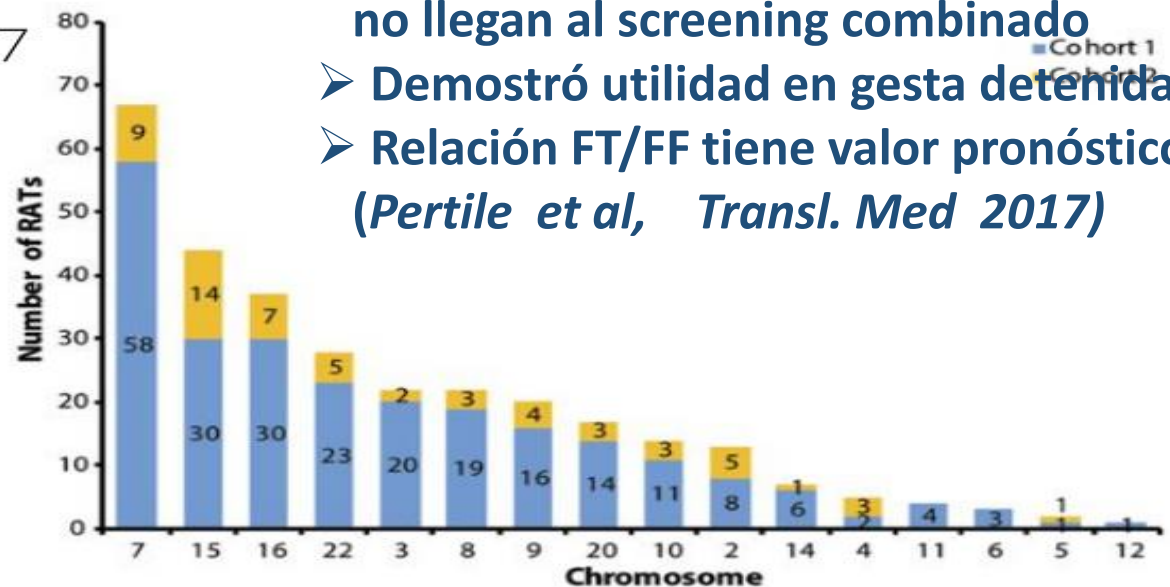
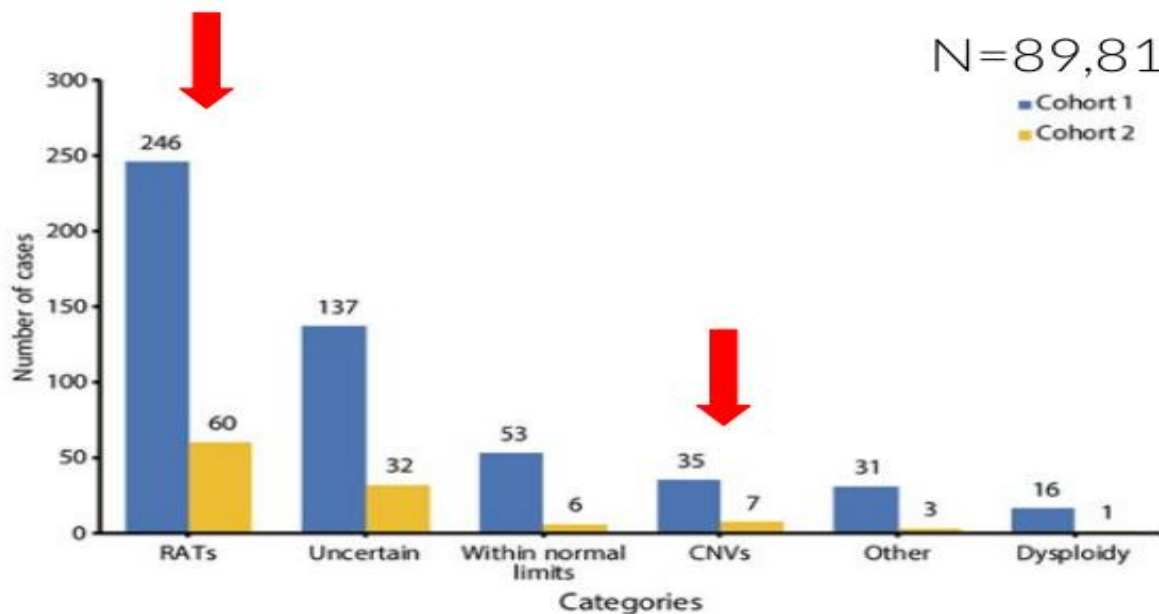
PREGNANCY

Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of feto-placental disease

Mark D. Pertile,<sup>1,2\*</sup> Meredith Halks-Miller,<sup>3,4\*</sup> Nicola Flowers,<sup>3</sup> Catalin Barbacioru,<sup>4</sup> Sarah L. Kinnings,<sup>3</sup> Darcy Vavrek,<sup>3</sup> William K. Seltzer,<sup>3</sup> Diana W. Bianchi<sup>3,5†</sup>

-Las trisomías raras son más comunes que las CNVs

-Las trisomías 7, 15, 22 y 16 son más prevalentes y se asocian con pérdida de embarazo



Extender NIPT a otros cromosomas tiene relevancia clínica como marcador de riesgo de:

- Afeción feto placentaria con RCIU
- Aborto espontáneo
- Mosaicismo fetal verdadero
- Disomía uniparental
- Causa de abortos espontáneos que no llegan al screening combinado
- Demostró utilidad en gesta detenida
- Relación FT/FF tiene valor pronóstico (Pertile et al, Transl. Med 2017)

# NIPT PARA MICRODELECCIONES

## ¿Qué se Recomienda?

### **ACMG recommends:**

- Informing all pregnant women of the *availability* of the expanded use of NIPS to screen for clinically relevant CNVs
- Care providers should ...inform their patients of the higher likelihood of FPR and FNR for these conditions....And the potential for conditions that, once confirmed, may have an uncertain prognosis.

## Caso 6: Microdelección/Microduplicación

**RESULTADOS DEL ANÁLISIS**

**EDAD GESTACIONAL**  
10 sem

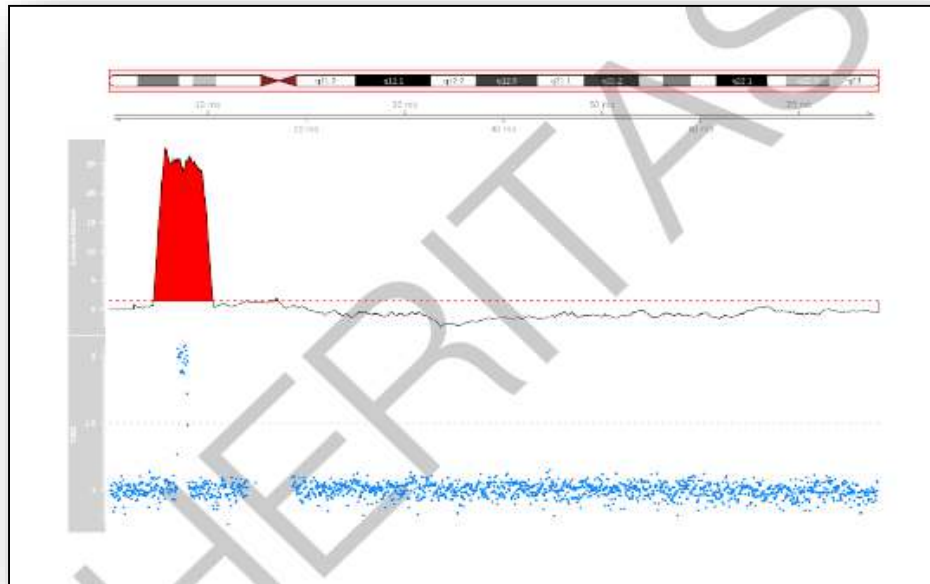
**FRACCIÓN ADN FETAL**  
8.45 %

**HALLAZGOS INCIDENTALES**  
NO SOLICITADOS

**CROMOSOMA Y**  
DETECTADO

**CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES**  
21, 13, X

**ANEUPLOIDÍA SOSPECHADA**  
Trisomía 18



### Resultados detallados

Score	Trisomia.21	Trisomia.18	Trisomia.13
Z	-0.1	3.37	0.45
ZZ	-0.09	3.04	0.33
MAI	0.02	-0.68	0.09
MAR	NO	-0.07	NO

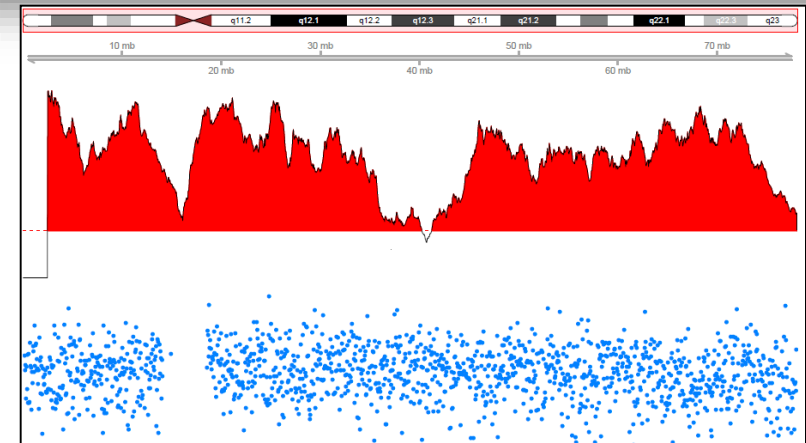
### Valores de referencia

Score	Normal	Trisomia
Z	Menor a 2.6	Mayor a 3
ZZ	Menor a 2.6	Mayor a 3
MAI	Menor a 1	Mayor a 1.5
MAR	No	Menor a 1

### Resultados

Condición testeada	% Riesgo a priori *	% Riesgo personalizado **	Resultado
Trisomia 21	0.56%	< 0.01%	NO Detectada
Trisomia 18	0.29%	< 0.01%	Sospechada
Trisomia 13	0.29%	< 0.01%	NO Detectada

Sexo Fetal	Resultado
Cromosoma Y	Detectado



# Duplicación materna 21q distal

**Final Report** 877.821.7266

---

<b>Ordering Provider:</b> <b>Provider Location:</b> <b>Provider Phone:</b> <b>Date Ordered:</b> 09/22/2015 <b>Date Collected:</b> 09/19/2015 <b>Date Received:</b> 09/22/2015 <b>Order ID:</b> 01016162-01486	<b>Patient:</b> <b>DOB:</b> <b>Patient ID:</b> jld1201004139 <b>Specimen:</b> 1514201517 <b>Referral Clinician:</b> <b>Lab Director:</b> Thomas J. Moore, PhD <b>Date Reported:</b> 09/22/2015 4:30 PM PT
---	---

---

<b>Test Result for Chromosomes 21, 18 and 13</b>	<p><b>Positive for Trisomy 21</b></p> <p>This specimen showed an increased amount of chromosome 21 material (trisomy 21), such as may be found in pregnancies with Down syndrome. This specimen also showed an expected representation of chromosomes 18 and 13 material. Clinical correlation is suggested.</p>
<b>Test Result for Y Chromosome</b>	<p>No Y chromosome material detected.</p>
<b>Lab Director Comments</b>	<p>Duplication of the distal portion of chromosome 21 is present, and is maternal in origin. It is unclear if the fetus carries this as well. Further assessment and clinical correlation is advised.</p>

---

<b>Performance</b> The performance characteristics of the MaterniT21 PLUS laboratory-developed test (LDT) have been determined in an (in) validation study with pregnant women at increased risk for fetal chromosomal aneuploidy.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Intended Use</th> <th>Performance</th> <th>Confidence Interval (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Trisomy 21</td> <td>Sensitivity: 99.1%</td> <td>98.3 - 99.9%</td> </tr> <tr> <td>Specificity: 99.9%</td> <td>99.6 - 99.9%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Trisomy 18</td> <td>Sensitivity: &gt;99.9%</td> <td>99.4 - 100.0%</td> </tr> <tr> <td>Specificity: 99.9%</td> <td>99.2 - 99.9%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Trisomy 13</td> <td>Sensitivity: 91.7%</td> <td>89.7 - 93.6%</td> </tr> <tr> <td>Specificity: 99.7%</td> <td>99.3 - 99.9%</td> </tr> <tr> <td>Y chromosome</td> <td>Accuracy: 99.4%</td> <td>98.8 - 99.6%</td> </tr> </tbody> </table>	Intended Use	Performance	Confidence Interval (95% CI)	Trisomy 21	Sensitivity: 99.1%	98.3 - 99.9%	Specificity: 99.9%	99.6 - 99.9%	Trisomy 18	Sensitivity: >99.9%	99.4 - 100.0%	Specificity: 99.9%	99.2 - 99.9%	Trisomy 13	Sensitivity: 91.7%	89.7 - 93.6%	Specificity: 99.7%	99.3 - 99.9%	Y chromosome	Accuracy: 99.4%	98.8 - 99.6%
Intended Use	Performance	Confidence Interval (95% CI)																				
Trisomy 21	Sensitivity: 99.1%	98.3 - 99.9%																				
	Specificity: 99.9%	99.6 - 99.9%																				
Trisomy 18	Sensitivity: >99.9%	99.4 - 100.0%																				
	Specificity: 99.9%	99.2 - 99.9%																				
Trisomy 13	Sensitivity: 91.7%	89.7 - 93.6%																				
	Specificity: 99.7%	99.3 - 99.9%																				
Y chromosome	Accuracy: 99.4%	98.8 - 99.6%																				

---

**Limitations of the Test**

DNA test results do not provide a definitive genetic diagnosis of individuals. Cell-free DNA does not replace the accuracy and precision of prenatal diagnosis with CVS or amniocentesis.

A patient with a positive test result or presence of an Additional Finding should be referred for genetic counseling and offered invasive prenatal diagnosis for confirmation of test results. A negative test result does not ensure an unaffected pregnancy. The absence of an Amplitude Finding does not indicate a negative result. While results of this testing are highly sensitive, not all chromosome abnormalities may be detected due to placental, maternal or fetal mosaicism, or other causes. Sex chromosome abnormalities are not reportable for known multiple gestations. The health care provider is responsible for the use of this information in the management of their patient.

---

**Note**

This test was developed and its performance characteristics determined by Beigeneon Laboratories. It has not been cleared or approved by the U.S. FDA. This test is used for clinical purposes. It should not be regarded as investigational or for research. This laboratory is certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) as qualified to perform high-complexity clinical laboratory testing and accredited by the College of American Pathologists.

---

**References**

-Hay posibilidades de que el feto lo tenga?

-Es necesario realizar prueba invasiva?

-Deberíamos ofrecerle NIPT en próximos embarazos?

## Caso 6: Microdelección/Microduplicación

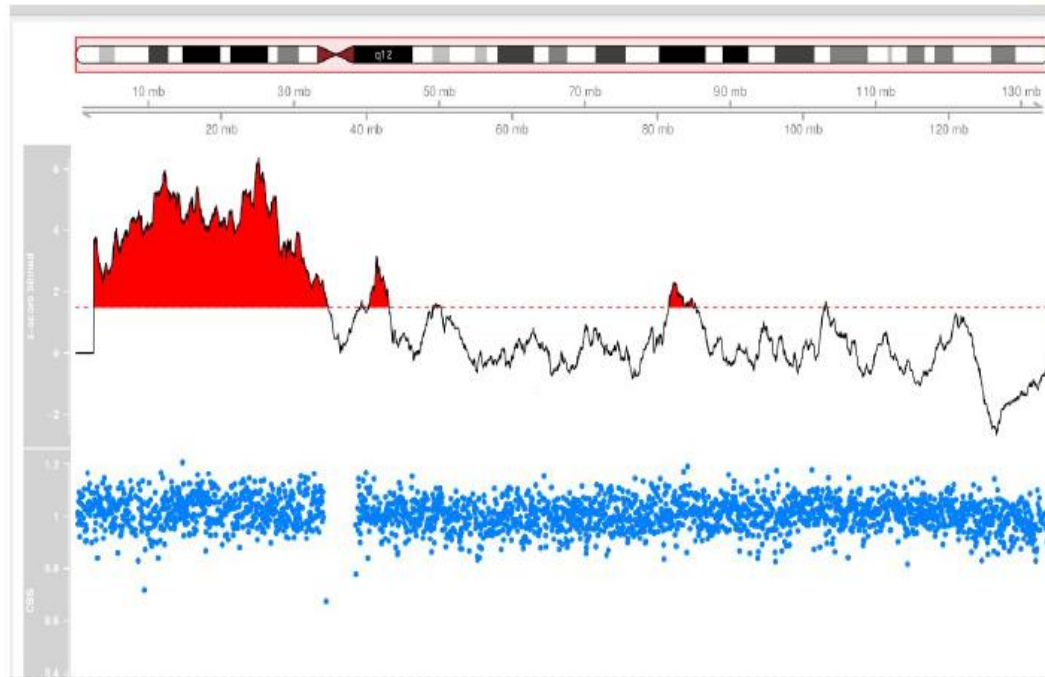
12  
semanas  
EMA  
FF: 9,9

Score	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
Z	0.43	-1.05	-0.8
ZZ	0.33	-0.72	-0.54
MAI	0.19	-0.07	-0.19
MAR		0	00.01

### Otros cromosomas

Score	Trisomia 1	Trisomia 2	Trisomia 3	Trisomia 4	Trisomia 5	Trisomia 6	Trisomia 8	Trisomia 10	Trisomia 11	Trisomia 12	Trisomia 17	Trisomia 19	Trisomia 20
Z	0.26	-0.17	-1.43	-0.01	-0.8	0.68	-0.4	0.63	-1.7	<b>4.98</b>	1.45	0.68	-2.29
ZZ	0.21	-0.1	-1.01	0.02	-0.54	0.5	-0.26	0.47	-1.21	<b>5.52</b>	1.07	0.5	-1.69
MAI	0.1	0.1	-0.32		0-0.17	0.21	-0.11	0.1	-0.39	<b>0.43</b>	0.47	0.52	-0.87
MAR	-0.01	-0.01	0.02		00.01	-0.02	0.01	-0.01	0.02	<b>-0.02</b>	-0.02	-0.02	0.02

### Chr12



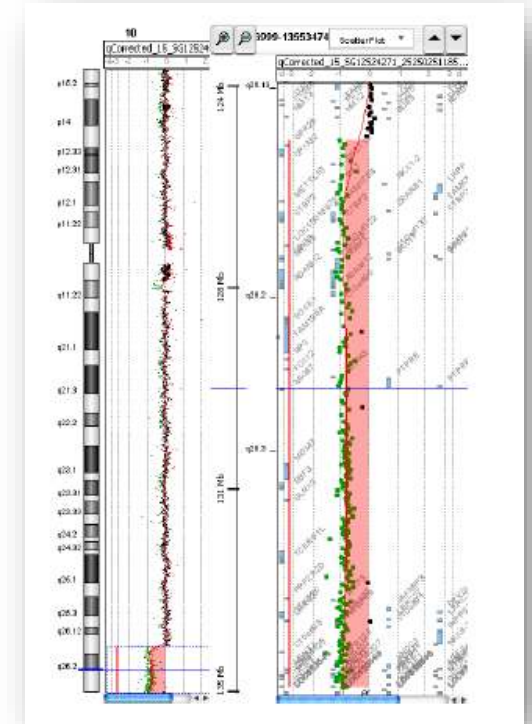
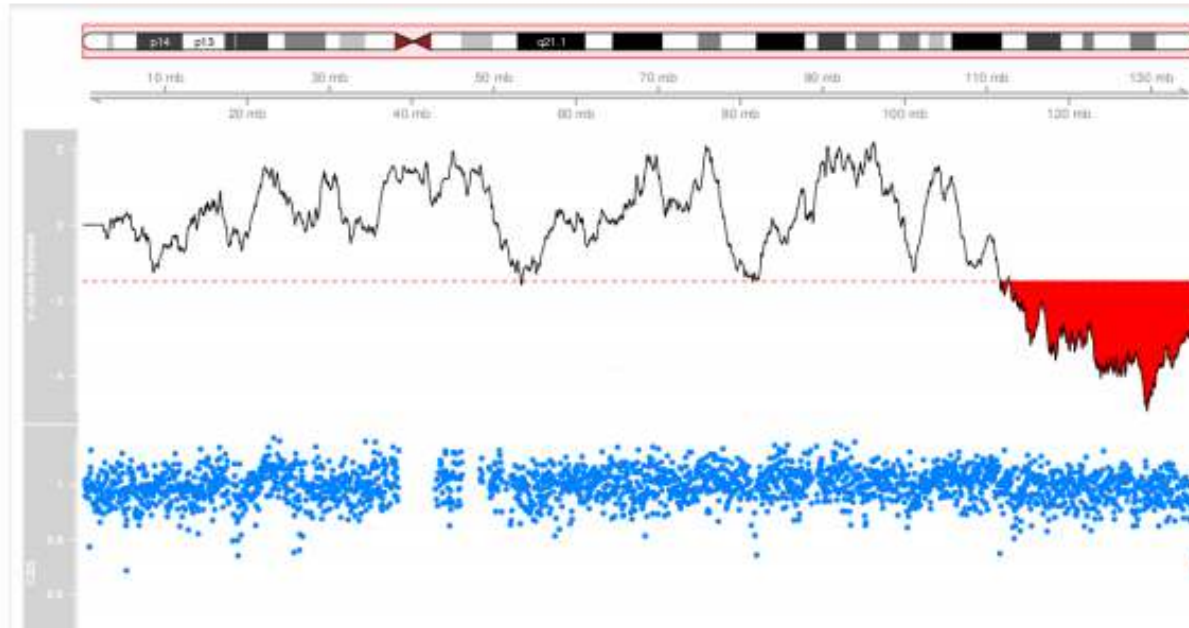
## TRISOMÍA 12P

Cara redonda, mejillas prominentes, frente abombada, puente nasal ancho, nariz corta, narinas antevértidas, philtrum largo, labio inferior prominente y evertido, orejas bajas, y dismórficas, retraso en el crecimiento pre y postnatal, retraso mental y psicomotor, hipotonía, manos cortas y anchas

## Microdeleciones

cromosoma	inicio	final	bin inicio	bin final	z-score	ratio	resultado	sindrome
4	16425000	16575000	328.5	331.5	8.94353560319365	1427	detectado	NA
<b>10</b>	<b>111575000</b>	<b>127575000</b>	<b>2231.5</b>	<b>2551.5</b>	<b>-3.12229589197941</b>	<b>0.9905</b>	<b>detectado</b>	<b>evento &gt;10MB</b>
16	9225000	9325000	184.5	186.5	9.17023010825019	1.4405	detectado	NA
21	31425000	31775000	628.5	635.5	3.27519022978111	1111	detectado	NA

En el cromosoma 10 se ve un evento de deleción mayor a 10MB y se aprecia también en el gráficos





# Microdeleciones: Síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p16.3)



## Información de la Paciente

Nro. Protocolo: IMC (kg/m2): 26.96  
Paciente: Fecha de Ingreso:  
Edad: 36 Fecha de Reporte:  
Gestación: Única

## RESULTADOS DEL ANÁLISIS

### EDAD GESTACIONAL

21.6 sem

### FRACCIÓN ADN FETAL

14.18 %

**CNV  
DETECTADA**

Deleción 4p16.3

### CROMOSOMA Y

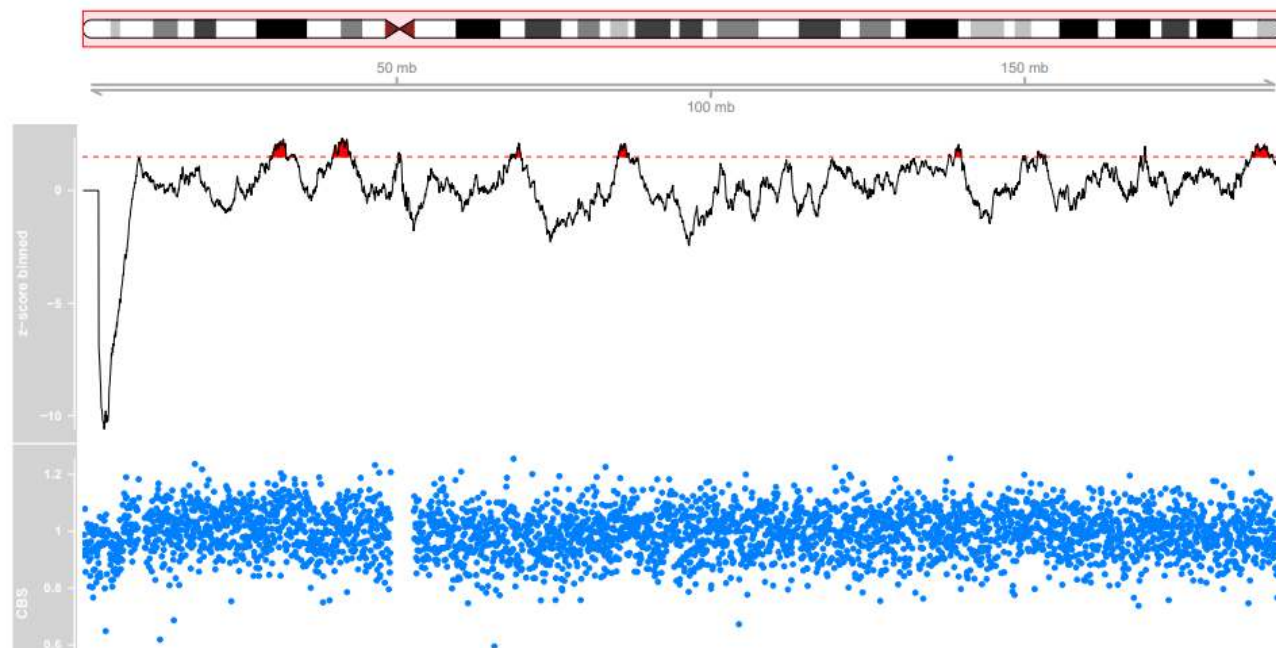
DETECTADO

### CROMOSOMAS SOLICITADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES

21 pares autosomales y par sexual

## Anexo 9. Gráficos CNVs detectadas

- Representación del score MAI para el cromosoma 4, que indica una deleción terminal 4p16.3 de probable origen fetal.



FF: 14.18%

Deleción fetal heterocigota:  $14.18/2=7.09\%$

% ADN libre materno:  $100\%-14.18\%=85.82\%$

Ratio esperado:  $7.09\%+85.82\%=92.91\% \rightarrow 0.929$

Ratio observado: 0.939

cromosoma	z-score	ratio	resultado	síndrome	tamaño
4	-9.3022007219	0.939	detectado	Wolf Hirschhorn	6.175 MB

## CONCLUSIÓN

- NIPT es el mejor método de screening para aneuploidías 21, 18, 13
- Disponible desde semana 9 y durante todo el embarazo
- Detecta el sexo y anomalías del par sexual
- Indicado en embarazos gemelares, ovodonación y FIV

Extender NIPT a otros cromosomas tiene relevancia clínica como marcador de riesgo de:

- Afeción feto placentaria con RCIU
- Aborto espontáneo
- Mosaicismo fetal verdadero
- Disomía uniparental
- Causa de abortos espontáneos que no llegan al screening combinado
- Demostró utilidad en gesta detenida
- Relación FT/FF tiene valor pronóstico (*Pertile et al, Transl. Med 2017*)

	<b>Sistema de Gestión de Calidad</b> Registro	RG 55
		Rev. 02
Consentimiento informado para test prenatal no invasivo <b>HÉRITAS PRENATAL VISIÓN</b>		Sector: PGM

  
 PRENATAL NO INVASIVO

He leído este documento en su totalidad y habiendo entendido todo lo expuesto en el mismo, acepto expresamente someterme a la prueba genética por mi médico solicitada y conversaré sobre los resultados con un profesional médico.

Completar por SI o por NO los campos que se detallan a continuación:

Deseo saber **aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13**

SI [ ] NO [ ]

Deseo saber **aneuploidías en los cromosomas 7, 9, 14, 15, 16 y 22**

SI [ ] NO [ ]

Deseo saber el sexo fetal

SI [ ] NO [ ]

Deseo saber monosomía del X\*

SI [ ] NO [ ]

Deseo saber aneuploidías en otros cromosomas

SI [ ] NO [ ]

Deseo saber microdeleciones/microduplicaciones patogénicas (ver 'Microdeleciones y/o

SI [ ] NO [ ]

Microduplicaciones patogénicas, página 1)\*\*

\*Sólo para gesta única o embarazo gemelar monocorial

\*\*Sólo para gesta única o embarazo gemelar monocorial. El VPP de las CNVs es muy bajo o desconocido, por lo que los hallazgos ecográficos son muy importantes para su interpretación y asesoramiento genético, para establecer el correlato clínico entre la variante hallada y el potencial compromiso fetal.

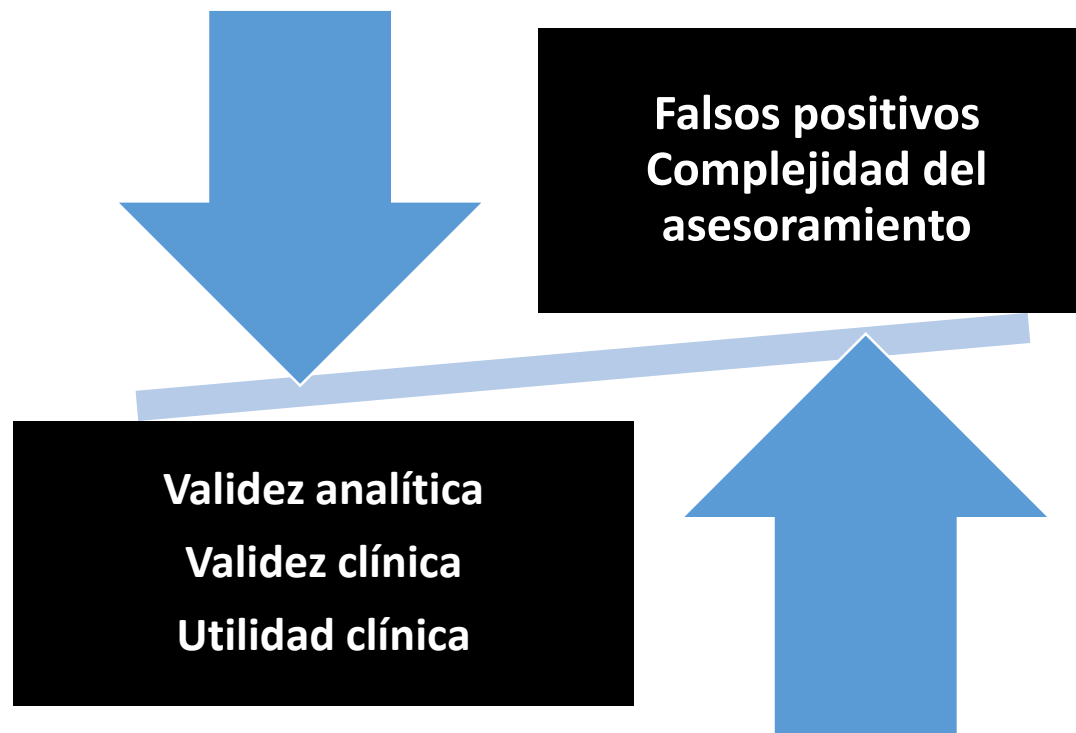
En el reporte se informará toda variante que explique el motivo de indicación del estudio, o variante patogénica con correlato clínico fetal, y en caso de que la evolución de la gestación y/o el seguimiento ecográfico lo ameriten, se podrá realizar una reapertura informática pre o post natal sobre el test, dirigida a una sospecha clínica específica sobre el estudio inicial, con un reporte extendido a esta nueva indicación médica, en una segunda etapa.

  
 GENÉTICA EN LÍNEA

**ASESORAMIENTO PRE TEST y POST TEST**

## ASESORAMIENTO PRE TEST y POST TEST

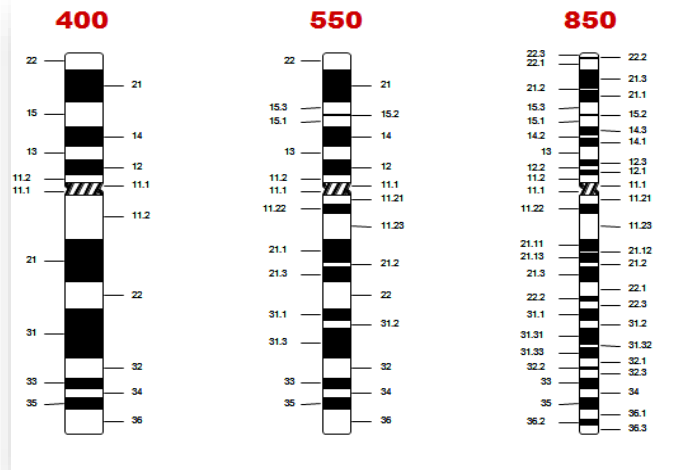
Trisomía 21	FPR	0,09
Trisomía 18	FPR	0,13
Trisomía 13	FPR	0,13
Monosomía X	FPR	0,23
Otras Trisomías	FPR	1%
CNV		



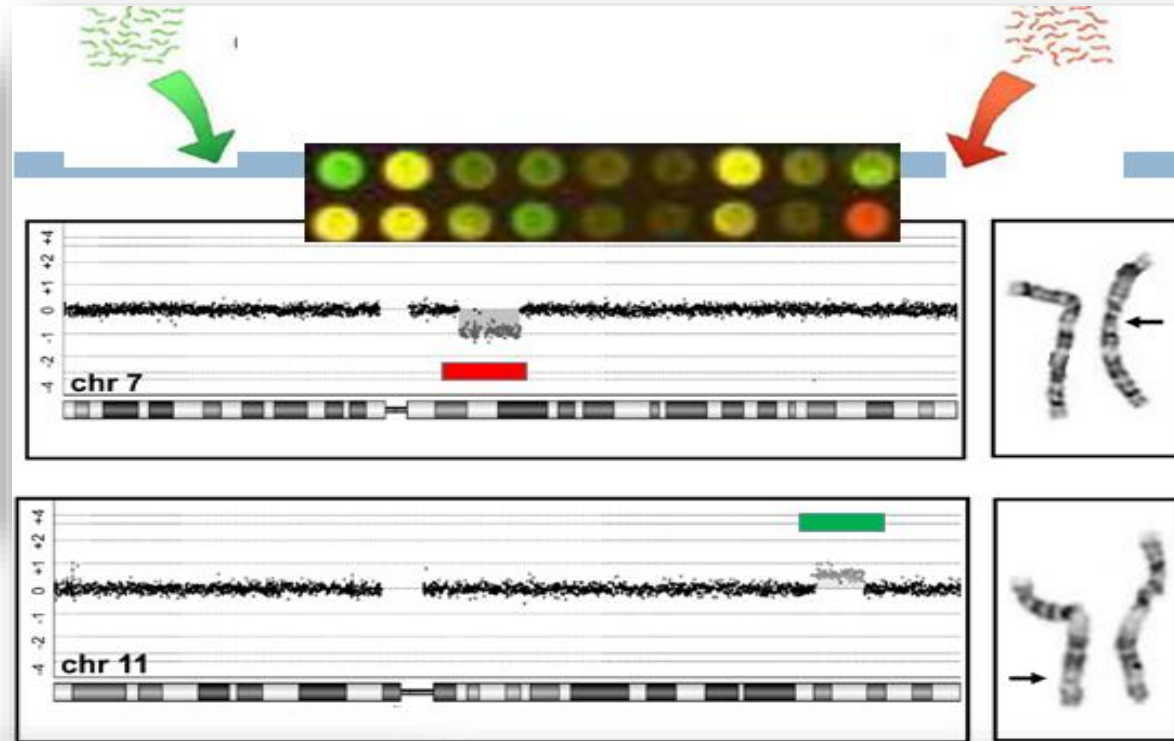
**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ARRAY CGH Y SECUENCIACIÓN DE  
PRÓXIMA GENERACIÓN EN PACIENTES CON DÉFICIT INTELECTUAL  
CUANDO EL CARIOTIPO ES NORMAL**

**CASOS CLÍNICOS DE ARRAY Y EXOMA DIRIGIDO**

## CARIOTIPO (3-10Mb)



## MICROARRAY(<0,5Mb)



### ARTICLE

#### Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies

David T. Miller,<sup>1,\*</sup> Margaret P. Adam,<sup>2,3</sup> Swaroop Aradhya,<sup>4</sup> Leslie G. Biesecker,<sup>5</sup> Arthur R. Brothman,<sup>6</sup> Nigel P. Carter,<sup>7</sup> Deanna M. Church,<sup>8</sup> John A. Crolla,<sup>9</sup> Evan E. Eichler,<sup>10</sup> Charles J. Epstein,<sup>11</sup> W. Andrew Faucett,<sup>2</sup> Lars Feuk,<sup>12</sup> Jan M. Friedman,<sup>13</sup> Ada Hamosh,<sup>14</sup> Laird Jackson,<sup>15</sup> Erin B. Kaminsky,<sup>2</sup> Klaas Kok,<sup>16</sup> Ian D. Krantz,<sup>17</sup> Robert M. Kuhn,<sup>18</sup> Charles Lee,<sup>19</sup> James M. Ostell,<sup>8</sup> Carla Rosenberg,<sup>20</sup> Stephen W. Scherer,<sup>21</sup> Nancy B. Spinner,<sup>17</sup> Dimitri J. Stavropoulos,<sup>22</sup> James H. Tepperberg,<sup>23</sup> Erik C. Thorland,<sup>24</sup> Joris R. Vermeesch,<sup>25</sup> Darrel J. Waggoner,<sup>26</sup> Michael S. Watson,<sup>27</sup> Christa Lese Martin,<sup>2</sup> and David H. Ledbetter<sup>2,\*</sup>

Hallazgos clínicamente significativos 15%-20% de los pacientes con cariotipos normales

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

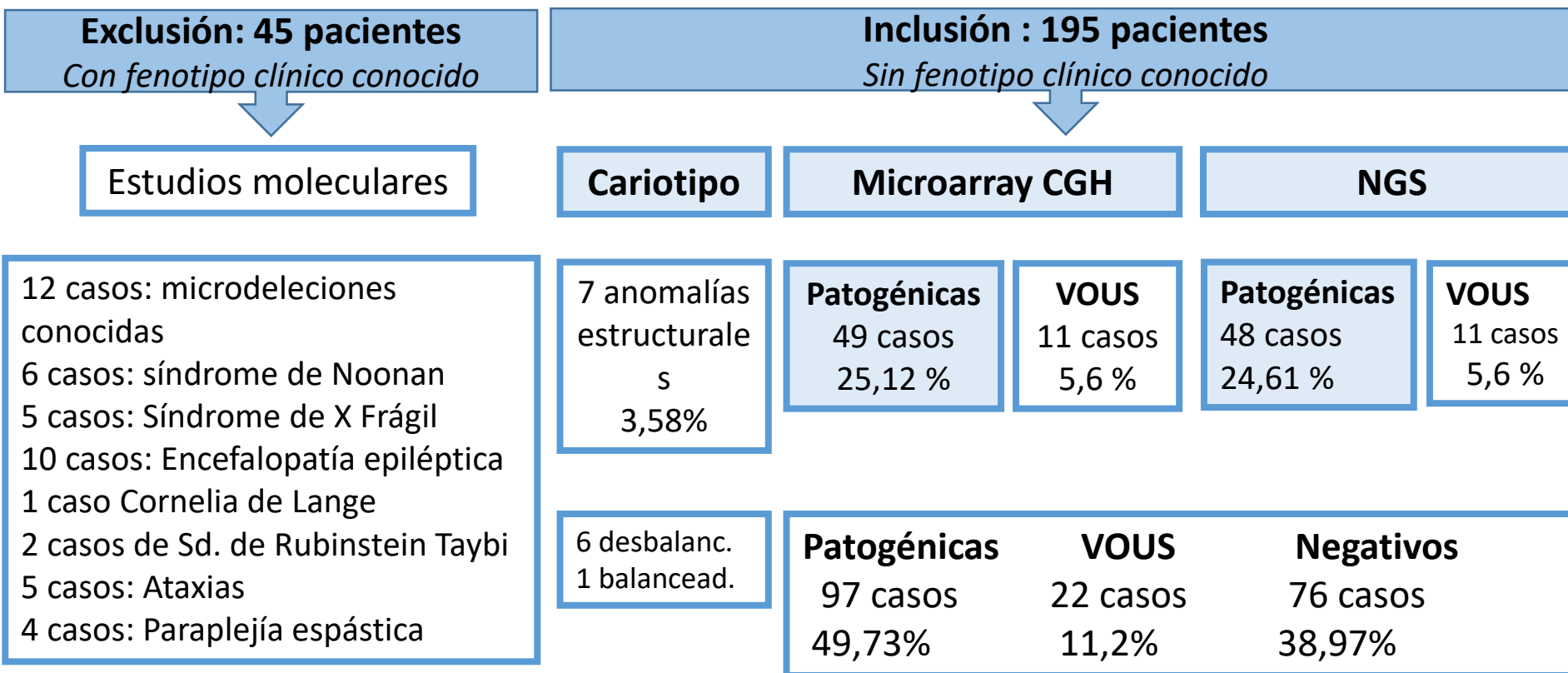
### ORIGINAL ARTICLE

#### Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders

Yaping Yang, Ph.D., Donna M. Muzny, M.Sc., Jeffrey G. Reid, Ph.D., Matthew N. Bainbridge, Ph.D., Alecia Willis, Ph.D., Patricia A. Ward, M.S., Alicia Braxton, M.S., Joke Beuten, Ph.D., Fan Xia, Ph.D., Zhiyi Niu, Ph.D., Matthew Hardison, Ph.D., Richard Person, Ph.D., Mir Reza Bekheirnia, M.D., Magalie S. Leduc, Ph.D., Amelia Kirby, M.D., Peter Pham, M.Sc., Jennifer Scull, Ph.D., Min Wang, Ph.D., Yan Ding, M.D., Sharon E. Plon, M.D., Ph.D., James R. Lupski, M.D., Ph.D., Arthur L. Beaudet, M.D., Richard A. Gibbs, Ph.D., and Christine M. Eng, M.D.

Tasa de diagnóstico molecular del 25%

## 240 pacientes con compromiso neurológico y estudio molecular



## 195 pacientes con compromiso neurológico y estudio molecular

### Cariotipo

7 anomalías estructurales  
3,58%

46,XX, t(1;2)(q32;q32)  
45,XX,der(18;21)(18pter::21qter)  
46, XX, add (4) (q35)(30))  
46, XY, t (1;5;12)  
(5qter->5q13.3::1p32.1; 12pter->12q22::1p32.1->1pter;5pter->5q13.3::12q22->12qter)

6 desbalanceadas  
1 balanceada

### Microarray CGH

**Patogénicas**  
49 casos (25,12%)

Deleción 10q26.13q26.3  
deleción 1q21.1  
deleción 17p13.3  
deleción 13q21.33q31.3  
deleción 17p13.1  
deleción 4q21.22q22.1  
deleción 18p11.32p11.31  
deleción 10p12.1  
Deleción 16p13.11p12.3  
Deleción 15q24.1q24.2  
Deleción 8q21.11  
Deleción 5q14.3q15  
Deleción 4q31.21q31.23  
Deleción 18p11.32p11.31  
Deleción 1q42.2q44

**VOUS**  
11 casos (5,6%)

deleción Xq21.31  
duplicación16p13.11  
deleción 5q21.1  
deleción 7q33  
deleción 1p36.32  
deleción 17p13.2

**Tasa de detección del  
array CGH 30,72%**



## 195 pacientes con compromiso neurológico y estudio molecular

### Cariotipo

anomalías  
estructurales  
3,58%

6 desbalanc.  
1 balancead.

### Microarray CGH

**Patogénicas**  
49 casos  
25,12%

**VOUS**  
11 casos  
5,6%

### NGS

**Patogénicas**  
48 casos  
24,61%

**VOUS**  
11 casos  
5,6%

FOXG1 NM\_005249.4: c.453\_454insGNP\_005240.3: p.Glu154GlyfsTer301  
 PTEN NM\_00314:exon1:c.C72G>p.D24E  
 GRIN2B NM\_000834.3:c.2472G>A, NP\_000825.2:p.Met824Ile  
 DLV1 NM\_004421:exon15: c.G1703A:p.R568Q  
 MECP2 NM\_001110792.1:c.844C>T; NP\_001104262.1:p.Arg282Ter, rs61750240  
 MECP2 NM\_001110792.1:c.433C>T, NP\_001104262.1:p.Arg145Cys, rs28934904  
 PTPN11 NM\_002834.3:c.1232C>T, rs121918467. Exón 11  
 GJC2 NM\_020435.3:c.219\_220delCC, NP\_065168.2:p.Leu74ValfsTer33  
 NM\_020435.3:c.740G>C, NP\_065168.2:p.Arg247Pro  
 SCN1A(NM\_001202435.1: c.302G>A) (NP\_001189364.1:p.Arg101Gln)  
 SOS1 p.Lys170Glu  
 MF5D8 p.R465Q  
 SEZGL2 p.Arg386His  
 CTNNB1 p.Arg582Gly  
 TSC1, GFAP, NSD1

Tasa de  
detección  
30,21%

## Variantes patogénicas por NGS

GEN	Clasificación	Fenotipo
<b>FOXG1</b> NM_005249.4: c.453_454insG NP_005240.3: p.Glu154GlyfsTer301	<b>Patogénica</b>	Retraso del desarrollo, microcefalia postnatal, hipotonía, epilepsia, retraso psicomotriz, ausencia del lenguaje, automatismos, irritabilidad, escaso contacto visual
<b>PTEN</b> NM 00314:exon1:c.C72G:p.D24E	<b>Patogénica</b>	Autismo, retraso del lenguaje, macrocefalia
<b>GRIN2B</b> NM_000834.3:c.2472G>A, NP_000825.2:p.Met824Ile	<b>Probable patogénica</b>	Hipotonía, retraso del desarrollo, trastorno deglutorio, escaso contacto visual, irritabilidad, automatismos
<b>DLV1</b> NM 004421:exon15: c.G1703A:p.R568Q	<b>patogénica</b>	Retraso del desarrollo, hiperactividad, conducta autista, ausencia del lenguaje

# Conclusión

Rendimiento diagnóstico en Síndromes desconocidos

- Array CGH 30,21% (IC95% 20-32)
- Exoma clínico 30,72% (IC95% 23-33)

**60,93%**

IC95% (48-98%)

-Evaluación clínica detallada

-Indicación del Array luego del cariotipo para  
caracterización de anomalía cromosómica

**Tasa diagnóstica total**

**68,33%**

IC95% (50-86%)

**-Indicación del array como primera línea en:**

- ❑ Retraso madurativo
- ❑ Déficit intelectual
- ❑ Anomalías congénitas múltiples

Test genéticos negativos

Investigar mutaciones  
puntuales

**EXOMA CLÍNICO  
DIRIGIDO**