



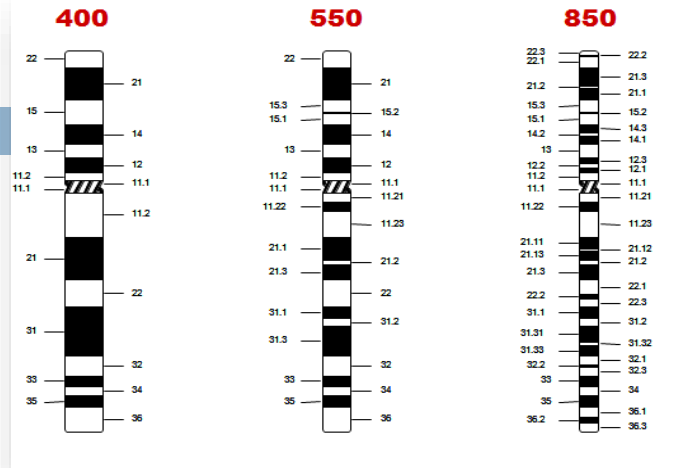
**Curso Biología Molecular
CMR**

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

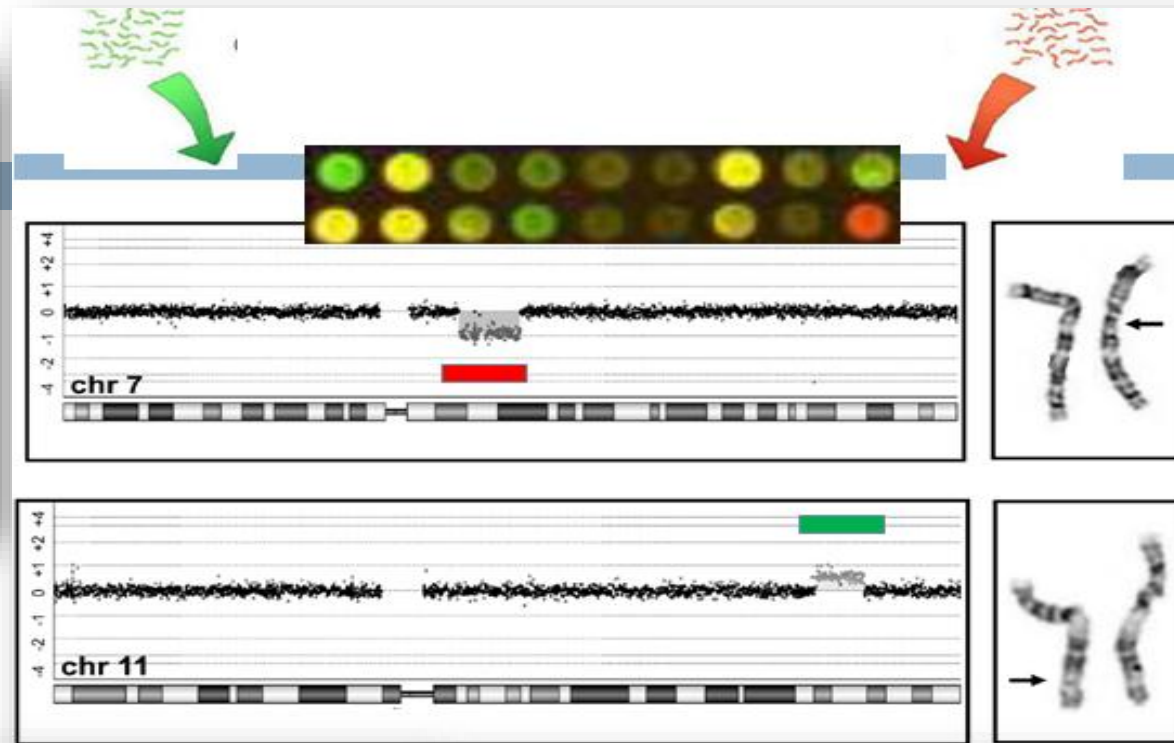
CASOS CLÍNICOS DE ARRAY Y EXOMA DIRIGIDO

Dra. Ivana Canonero
Genética Médica

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

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

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

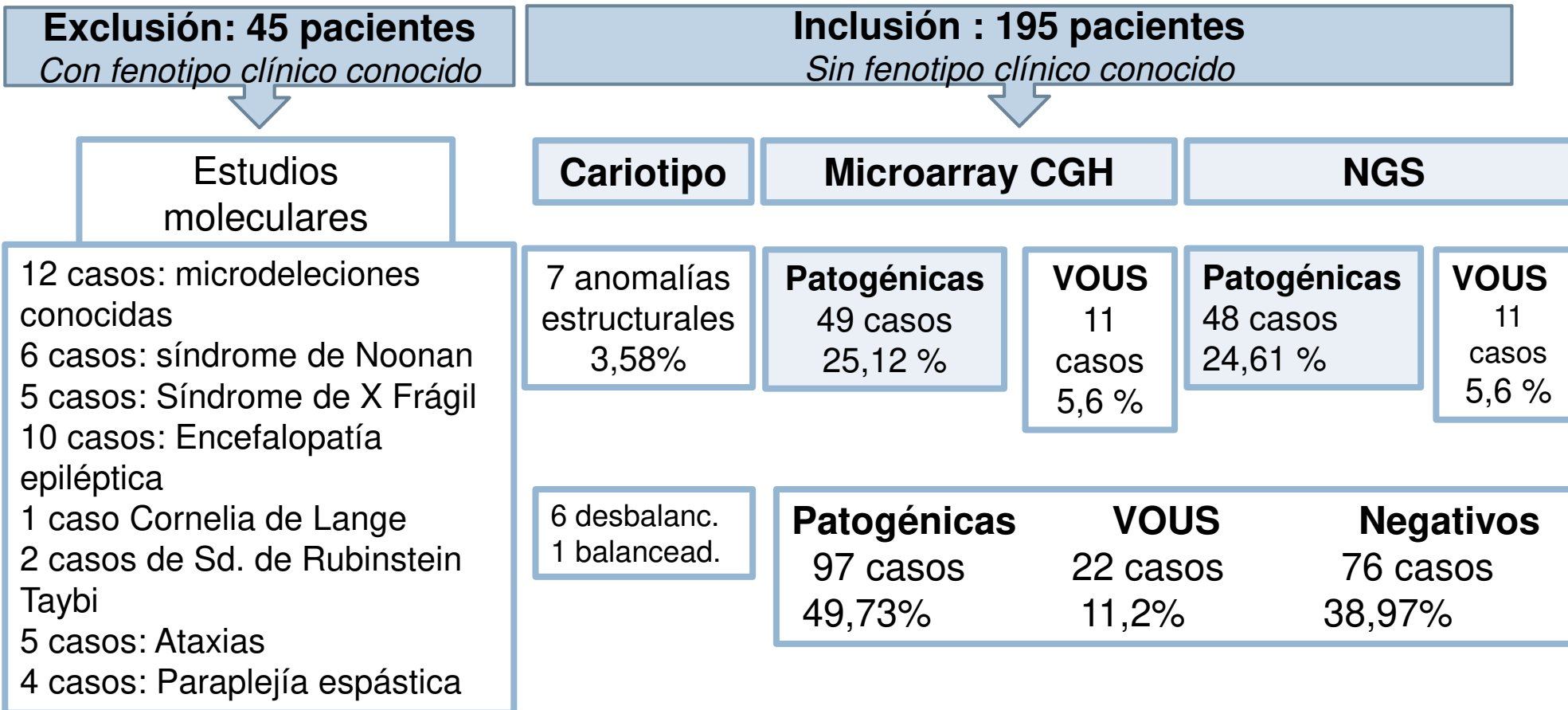
ORIGINAL ARTICLE

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

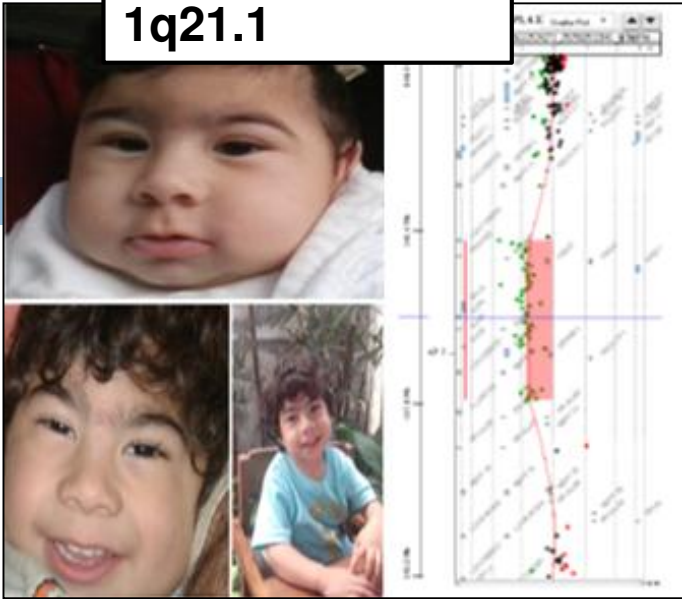
VOUS

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%**

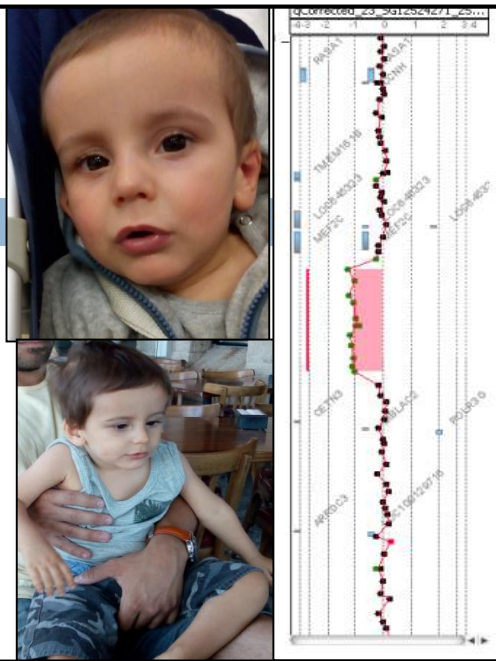
**Delección
1q21.1**



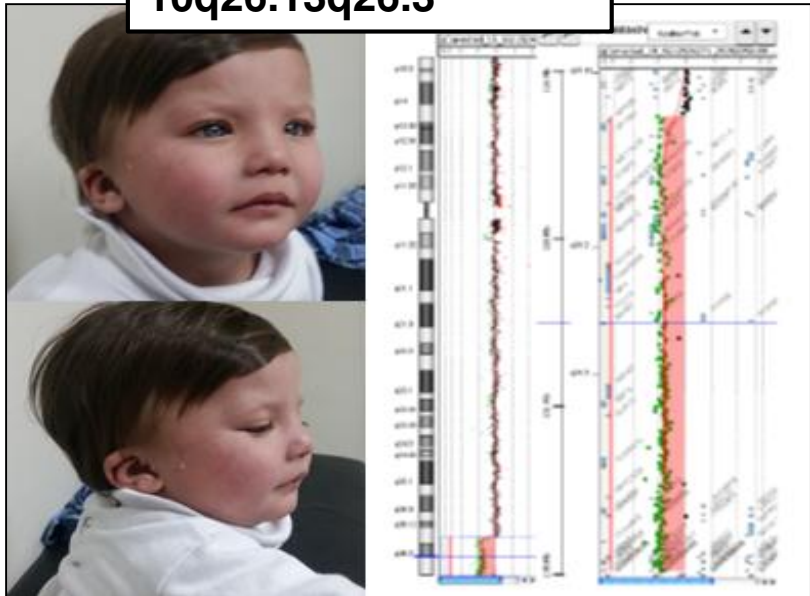
Delección 10p12.1



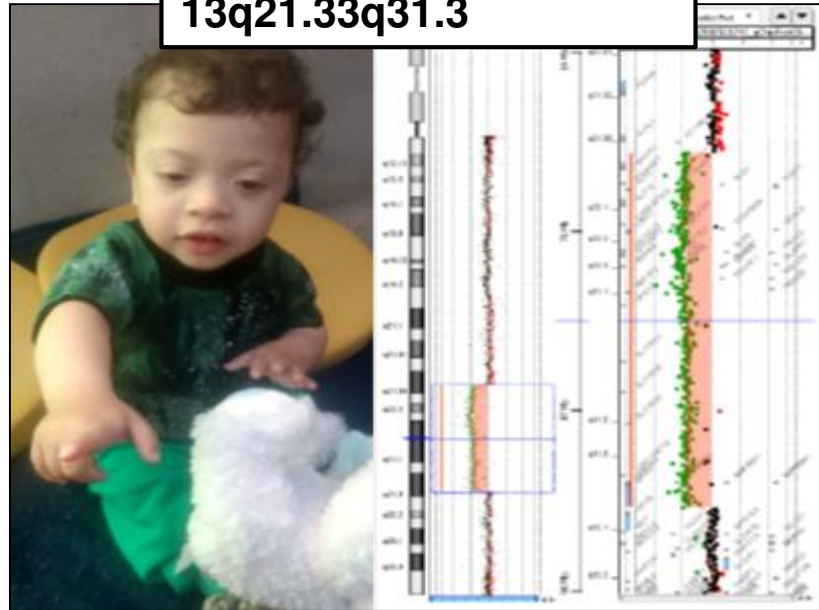
Delección 5q14.3q15



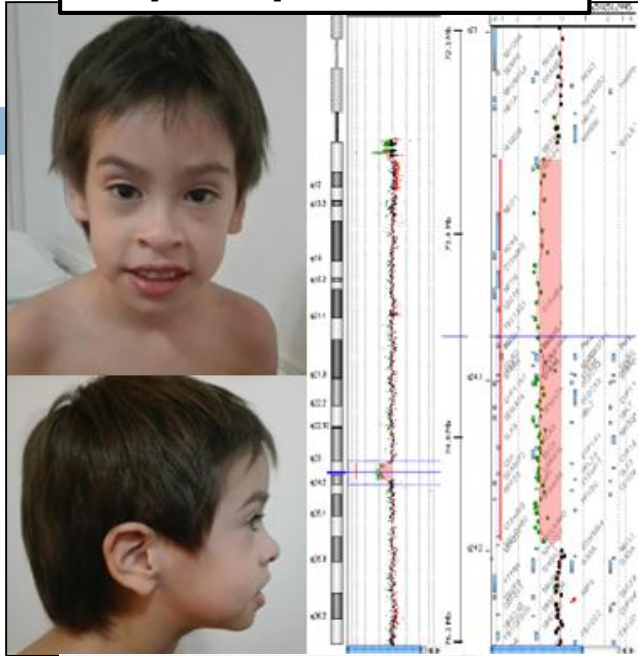
**Delección
10q26.13q26.3**



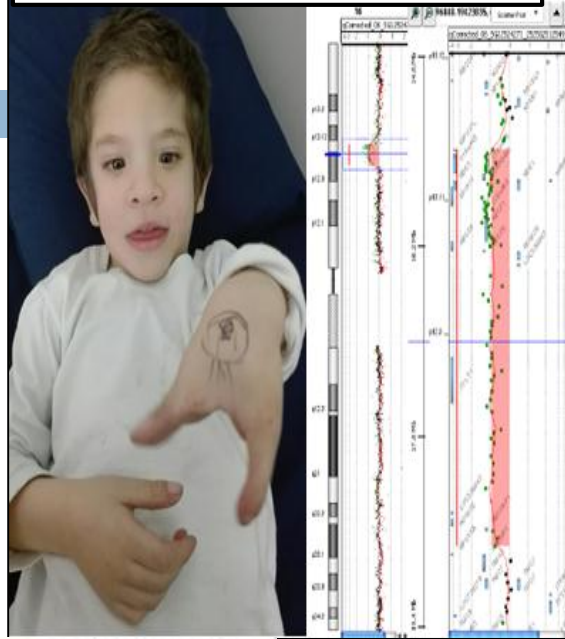
**Delección
13q21.33q31.3**



**Delección
15q24.1q24.2**



**Delección
16p13.11p12.3**

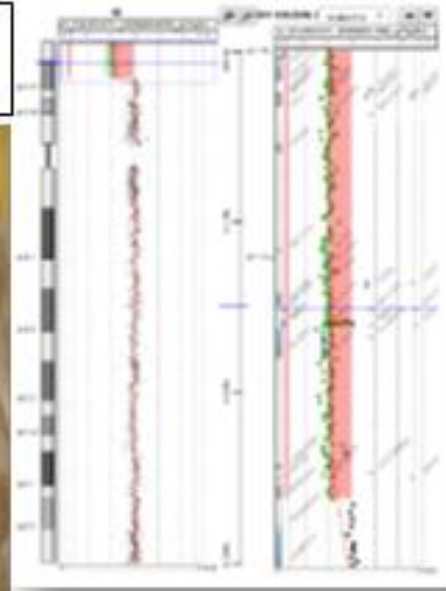


Delección 1q42.2q44



Delección 14q32.2

**Delección
18p11.32p11.31**



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%

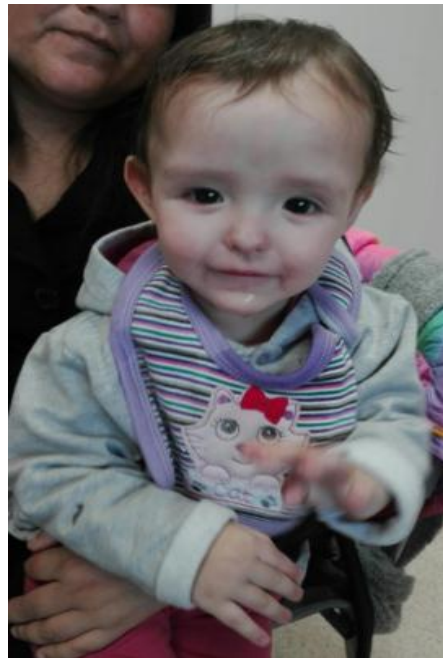
FOXG1 NM_005249.4: c.453_454insGNP_005240.3: p.Glu154GlyfsTer301
PTEN NM_00314: exon1: c.C72G: p.D24E
GRIN2B NM_000834.3: c.2472G>A, NP_000825.2: p.Met824Ile
DLV1 NM_004421: exon15: c.G1703A: p.R568Q
MECP2 NM_001110792.1: c.844C>T; NP_001104262.1: p.Arg282Ter, rs61750240
MECP2 NM_001110792.1: c.433C>T, NP_001104262.1: p.Arg145Cys, rs28934904
PTPN11 NM_002834.3: c.1232C>T, rs121918467. Exón 11
GIC2 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
FOXP1 NM_005249.4: c.453_454insG NP_005240.3: p.Glu154GlyfsTer301	Patogénica	Retraso del desarrollo, microcefalia postnatal, hipotonía, epilepsia, retraso psicomotriz, ausencia del lenguaje, automatismos, irritabilidad, escaso contacto visual
PTEN NM 00314:exon1:c.C72G;p.D24E	Patogénica	Autismo, retraso del lenguaje, macrocefalia
GRIN2B NM_000834.3:c.2472G>A, NP_000825.2:p.Met824Ile	Probable patogénica	Hipotonía, retraso del desarrollo, trastorno deglutorio, escaso contacto visual, irritabilidad, automatismos
DLV1 NM 004421:exon15: c.G1703A;p.R568Q	patogénica	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**