



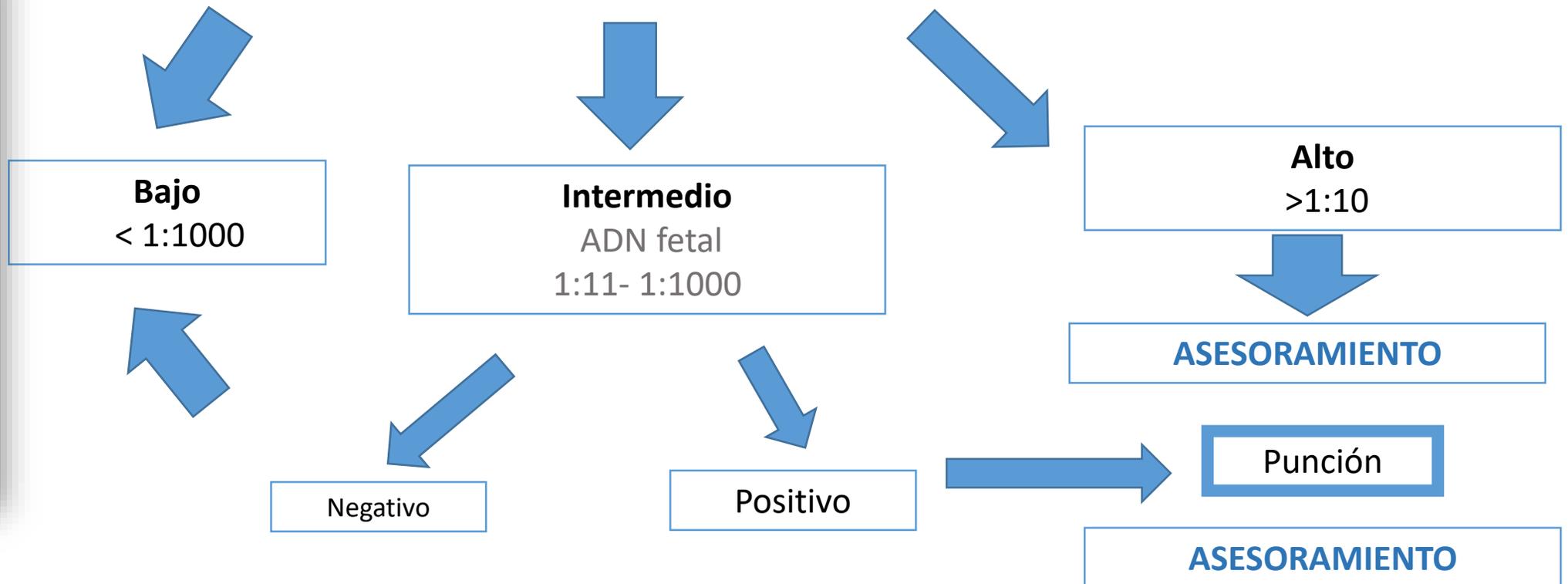
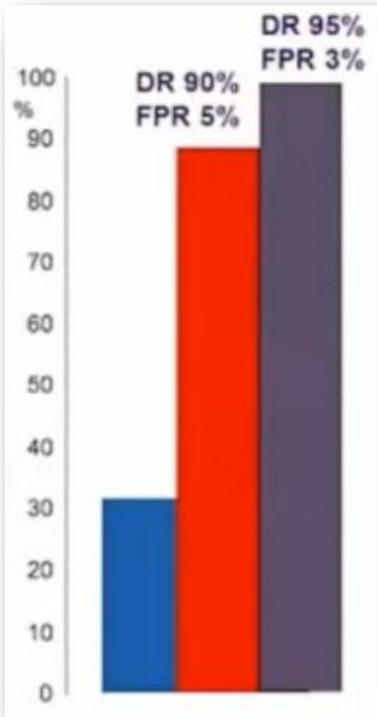
TEST PRENATAL NO INVASIVO: *CASOS CLÍNICOS*

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, MBA¹, Brian G. Skotko, MD, MPP², Judith L. Benkendorf, MS³,
Kristin G. Monaghan, PhD⁴, Komal Bajaj, MD⁵, Robert G. Best, PhD⁶, Susan Klugman, MD⁷ and
Michael S. Watson, MS, PhD³; on behalf of the ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group

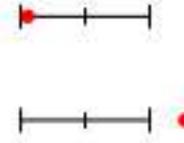
ACMG recomienda

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:

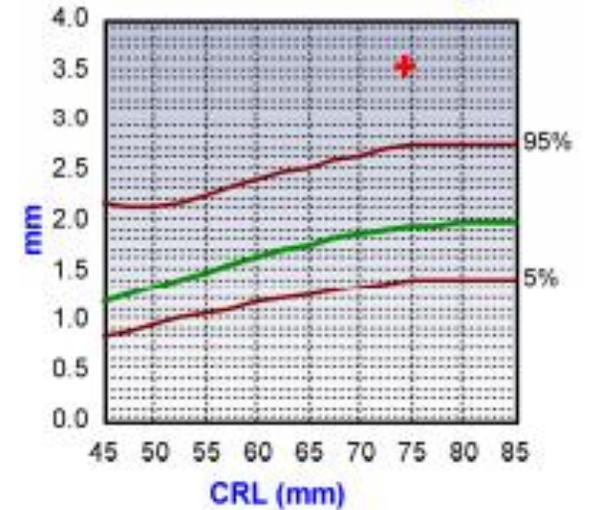
Free β -hCG	273.8 IU/l	equivalent to 8.200 MoM
PAPP-A	11.590 IU/l	equivalent to 2.600 MoM
PIGF	42.310 pg/l	equivalent to 1.220 MoM

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

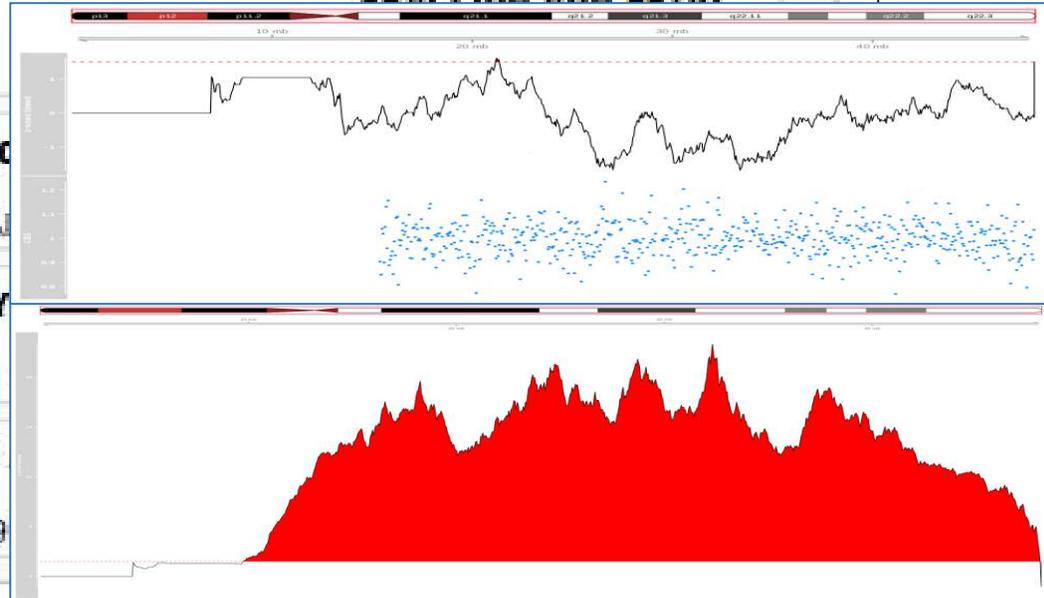
CROMOSOMA Y

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

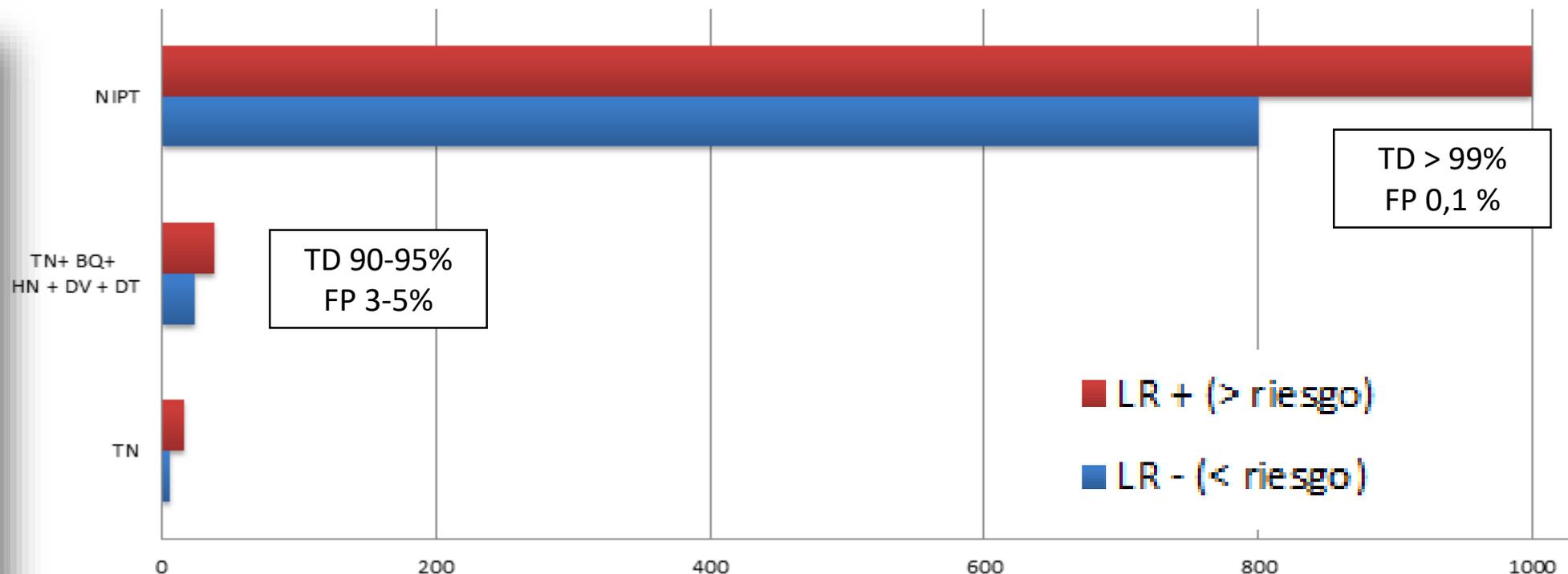
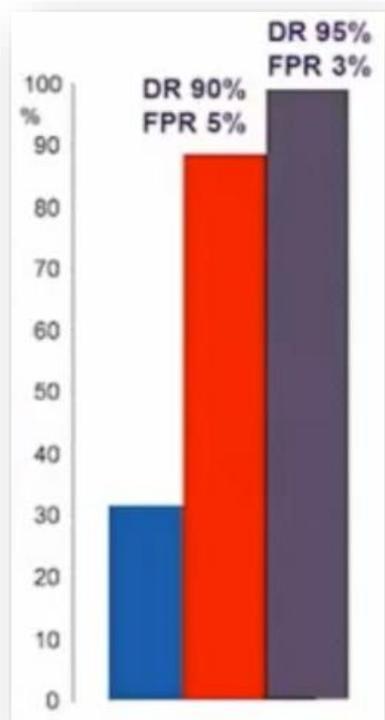
Cromosoma	Performance
T21	Sensibilidad 99.1%
T21	Especificidad 99.9%
T18	Sensibilidad 99.9%
T18	Especificidad 99.6%
T13	Sensibilidad 91.7%
T13	Especificidad 99.4%

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



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, MBA¹, Brian G. Skotko, MD, MPP², Judith L. Benkendorf, MS³,
Kristin G. Monaghan, PhD⁴, Komal Bajaj, MD⁵, Robert G. Best, PhD⁶, Susan Klugman, MD⁷ and
Michael S. Watson, MS, PhD³; on behalf of the ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group

ACMG recomienda

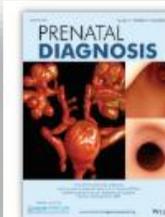
Informar a todas las mujeres
embarazadas, de la disponibilidad del
uso ampliado de cribado de
aneuploidías del cromosoma sexual

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%

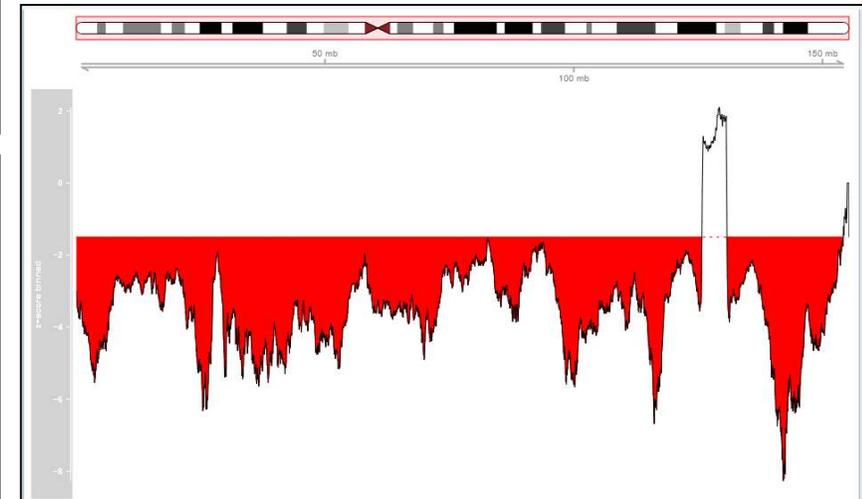
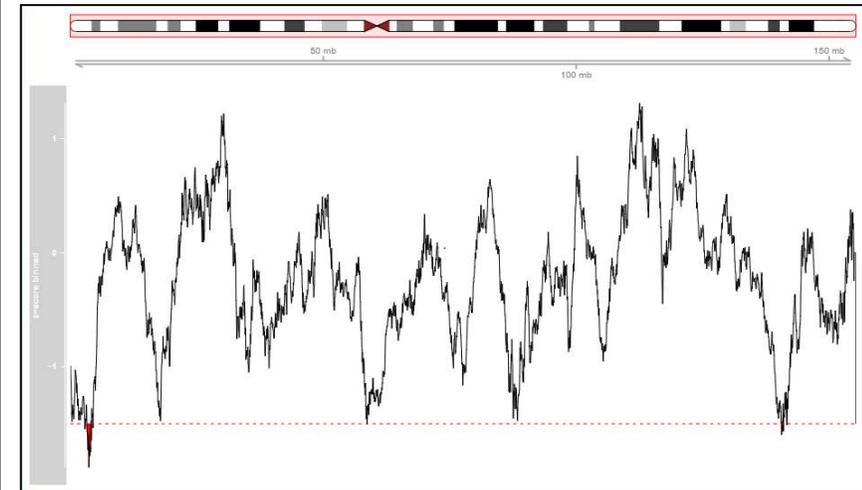
Caso 2 : Embarazo de 16 semanas con higroma quístico, derrame pleural bilateral, edema subcutáneo, hidrops, arteria umbilical única, ductus venoso alterado, micromelia

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

EDAD GESTACIONAL 16.3 sem	FRACCIÓN ADN FETAL 5.85 %
ANEUPLOIDÍAS DETECTADA Monosomía X	HALLAZGOS INCIDENTALES NO DETECTADOS
	CROMOSOMA Y NO SOLICITADO
	CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES 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

EDAD GESTACIONAL 10.5 sem	FRACCIÓN ADN FETAL 9.44 %
-------------------------------------	-------------------------------------

**ANEUPLOIDÍA
DETECTADA**

Monosomía X

HALLAZGOS INCIDENTALES

NO DETECTADOS

CROMOSOMA Y

NO DETECTADO

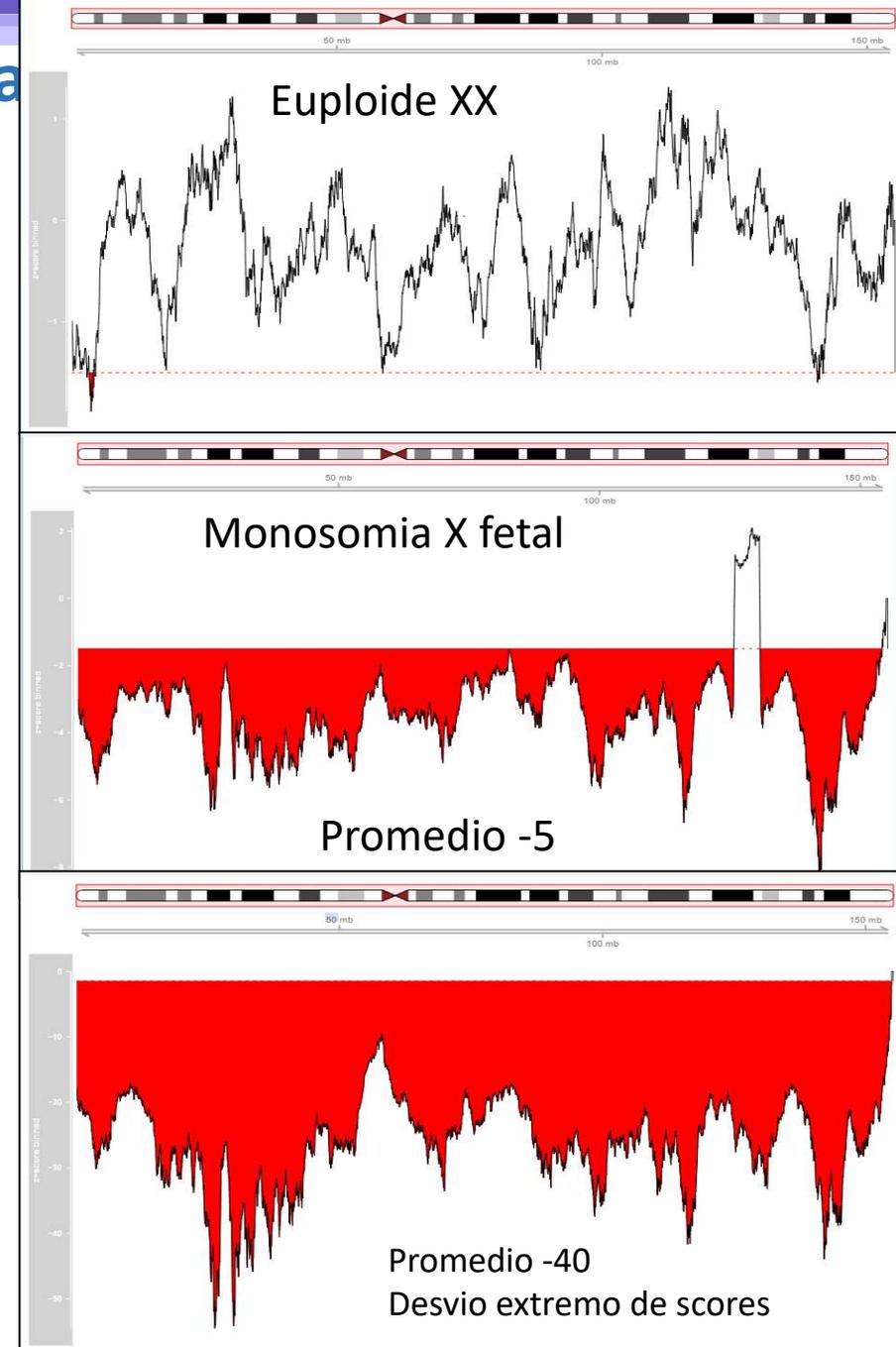
CROMOSOMAS ANALIZADOS SIN HALLAZGOS RELEVANTES

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, MBA¹, Brian G. Skotko, MD, MPP², Judith L. Benkendorf, MS³,
Kristin G. Monaghan, PhD⁴, Komal Bajaj, MD⁵, Robert G. Best, PhD⁶, Susan Klugman, MD⁷ and
Michael S. Watson, MS, PhD³; on behalf of the ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group

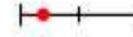
ACMG NO recomienda

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

CASO 3

First Trimester Ultrasound:

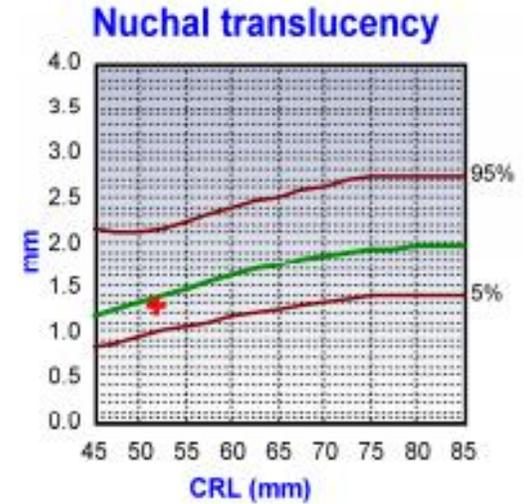
Findings	Alive fetus
Fetal heart activity	visualised
Crown-rump length (CRL)	51.8 mm
Nuchal translucency (NT)	1.3 mm
Placenta	anterior
Cord	3 vessels



Fetal anatomy:
See adjunted report.

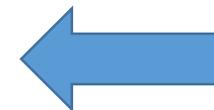
Maternal Serum Biochemistry:

Free β-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
Uterine artery PI:	2.30	equivalent to 1.310 MoM
Mean Arterial Pressure:	83.2 mmHg	equivalent to 1.020 MoM



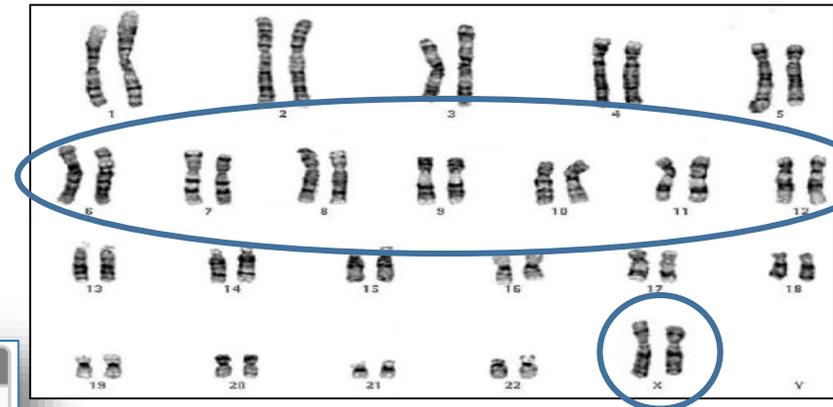
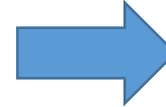
Risks / Counselling:

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



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

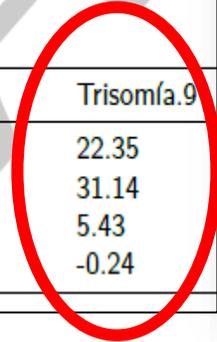
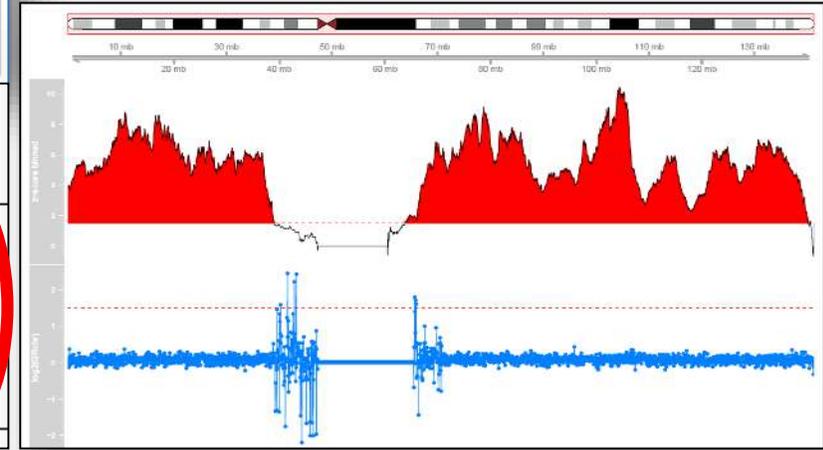
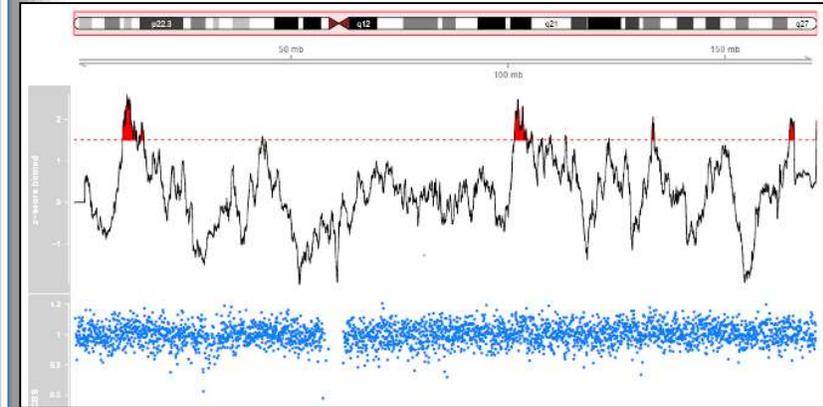
HALLAZGOS INCIDENTALES
NO SOLICITADOS

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
 ≈ 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

EDAD GESTACIONAL 14.2 sem	FRACCIÓN ADN FETAL 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

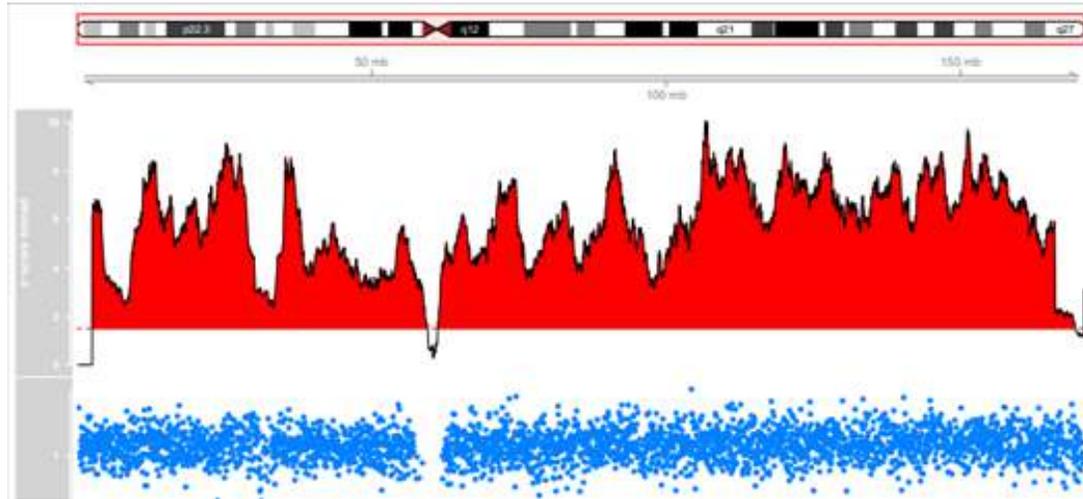
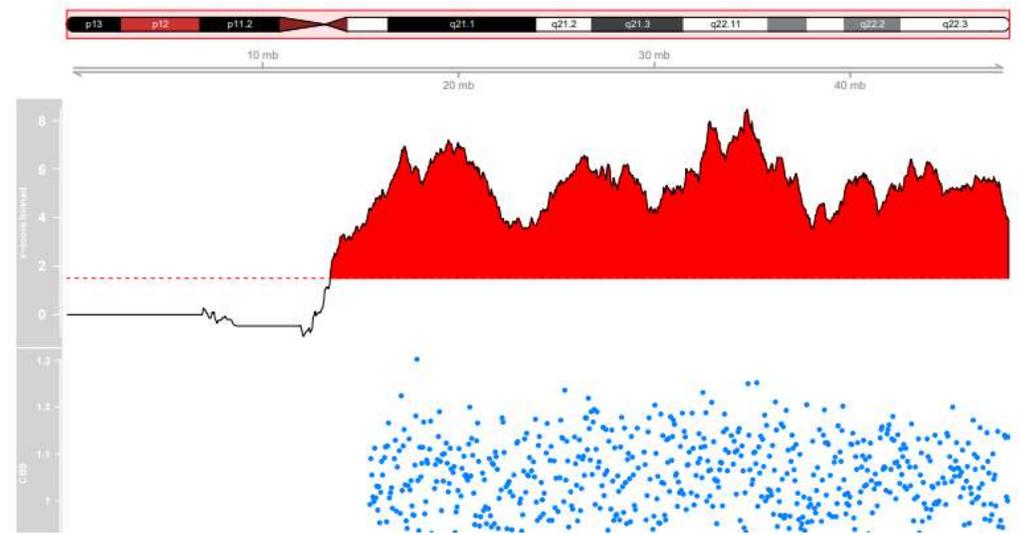
Condición testeada	% Riesgo a priori *	% Riesgo a posteriori **	% VPP ***	Resultado
Trisomía 21	5.88%	> 99.99%	>99%	DETECTADA
Trisomía 18	1.67%	< 0.01%		NO DETECTADA
Trisomía 13	0.53%	< 0.01%		NO DETECTADA
Monosomía X				NO DETECTADA
Aneuploidías cromosomas 7,9,14,15,16,22				NO DETECTADAS
Trisomía 6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

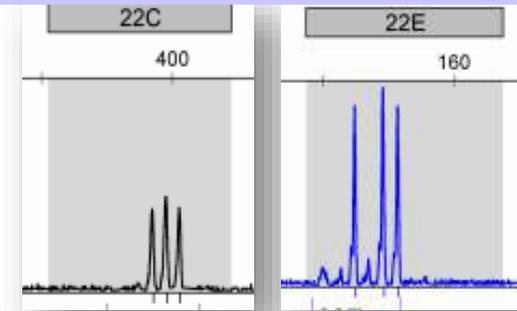
Screening combinado

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

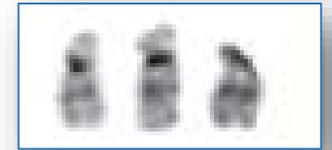
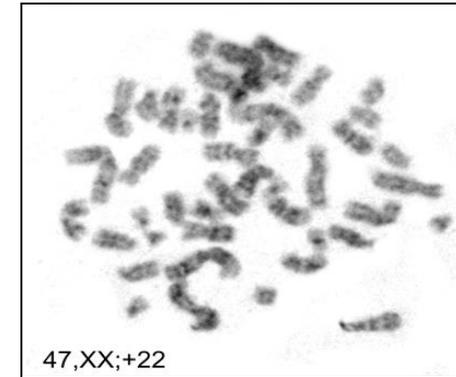
RESULTADOS DEL ANÁLISIS

EDAD GESTACIONAL 15 sem	FRACCIÓN ADN FETAL 10.01 %
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

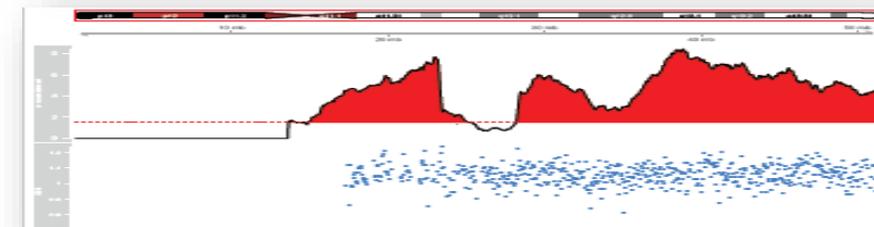
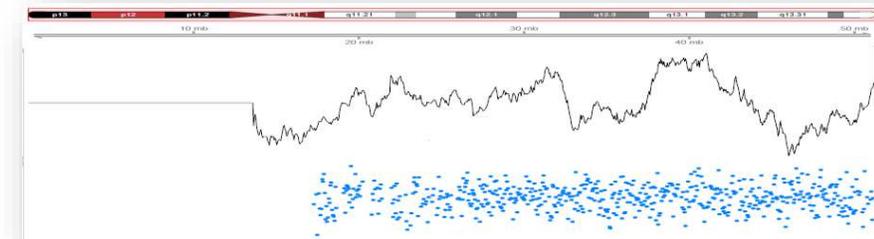
Puntaje	Cromosoma 21	Cromosoma 18	Cromosoma 13	Cromosoma 22
Z	1.8	-2.86	0.86	9.98
ZZ	0.61	-1.15	0.26	5.90
MAI	0.61	-0.63	0.26	4.92
MAR	NO	NO	NO	-0.18



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

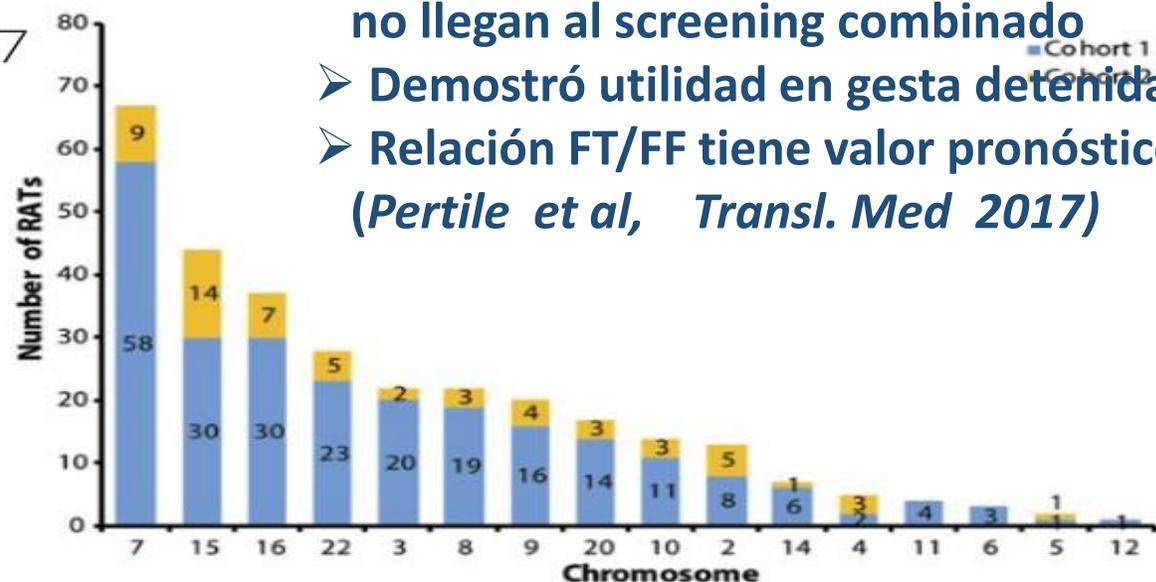
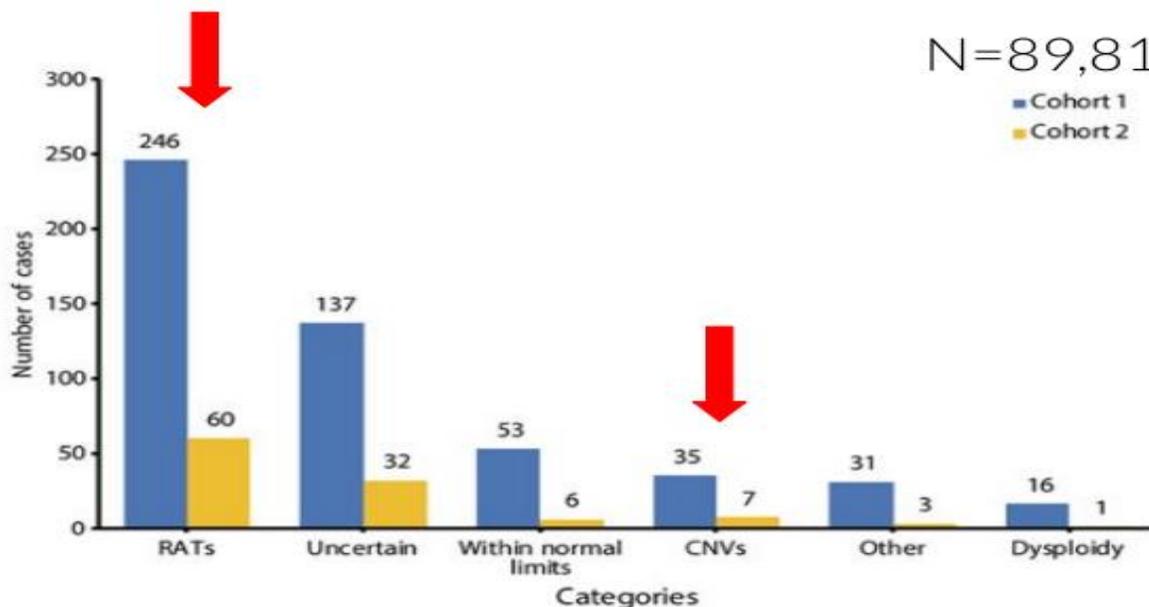
PREGNANCY

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

Mark D. Pertile,^{1,2*} Meredith Halks-Miller,^{3,4*} Nicola Flowers,³ Catalin Barbacioru,⁴ Sarah L. Kinnings,³ Darcy Vavrek,³ William K. Seltzer,³ Diana W. Bianchi^{3,5†}

-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

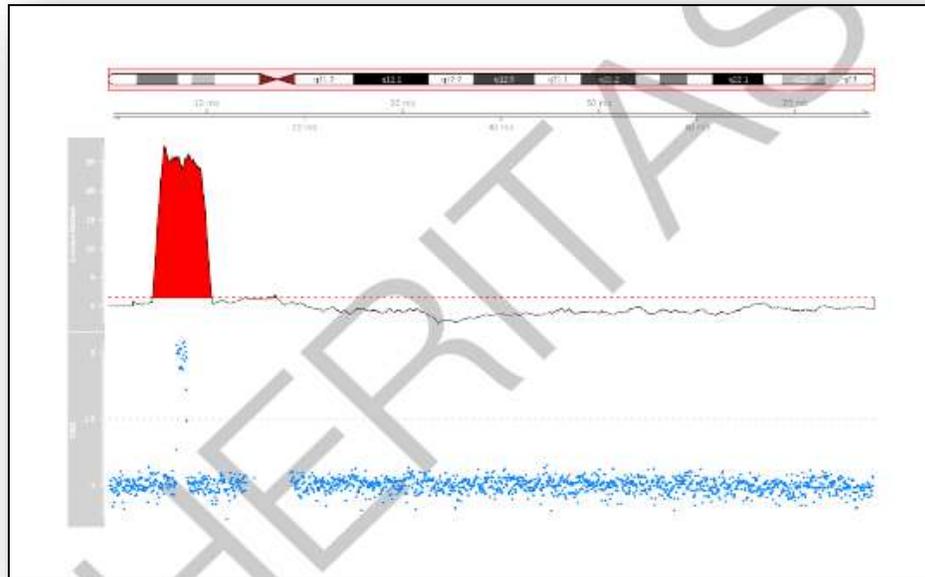
FRACCIÓN ADN FETAL
8.45 %

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

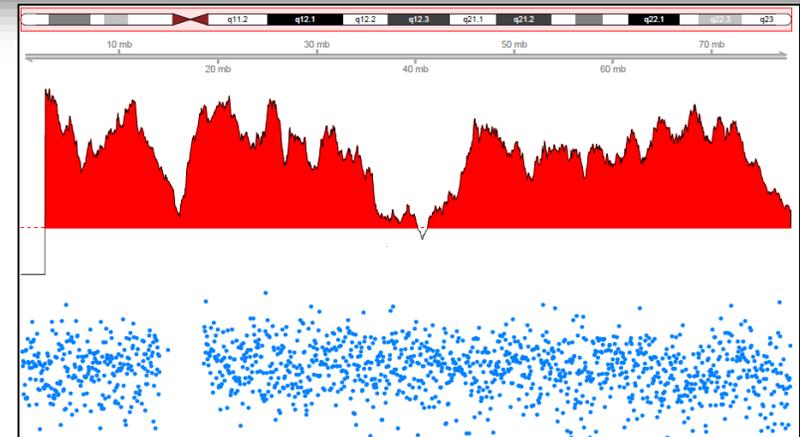
Valores de referencia

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

Ordering Provider: Patient:
Provider Location: DOB:
Provider Phone: Patient ID: **pld1201504139**
Date Ordered: **09/23/2015** Specimen: **1514201517**
Date Collected: **09/19/2015** Referral Clinician:
Date Received: **09/23/2015** Lab Director: **Thomas J. Moore, PhD**
Order ID: **010r15142-01498** Date Reported: **03/02/2015 4:30 PM PT**

Test Result for Chromosomes 21, 18 and 13

Positive for Trisomy 21

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.

Performance

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.^{1,2,3}

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%

Test Result for Y Chromosome

No Y chromosome material detected. Consistent with female fetus.

Lab Director Comments

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.

Test Method

Obtaining cell-free DNA and plasma from the patient's specimen of anti-coagulated maternal whole blood. These then are divided into a genetic DNA library for the determination of chromosomes 21, 18, 13 representation and the presence of the Y chromosome. Other chromosomal material, including total chromosomes 22, X, and chromosome Y and Y representation, and 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, are also analyzed and will only be reported as an Additional Finding when an abnormality is detected.

About the Test

The MaterniT21 PLUS test analyzes circulating cell-free DNA extracted from a maternal blood sample. The test is indicated for use in pregnant women with increased risk for chromosomal aneuploidy. MaterniT21 PLUS test performance is limited and the utility of this test to detect

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 chromosomal abnormalities are not reportable for known multiple pregnancies. 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

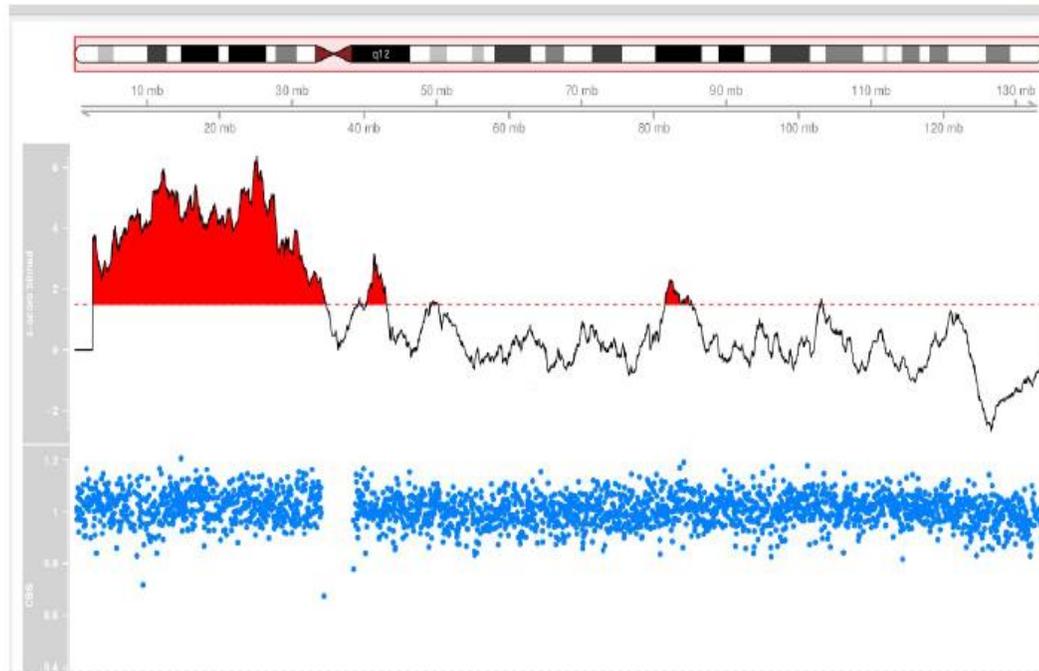
12
semanas
EMA
FF: 9,9

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	4.98	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	5.52	1.07	0.5	-1.69
MAI	0.1	0.1	-0.32		0-0.17	0.21	-0.11	0.1	-0.39	0.43	0.47	0.52	-0.87
MAR	-0.01	-0.01	0.02		0.001	-0.02	0.01	-0.01	0.02	-0.02	-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: 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

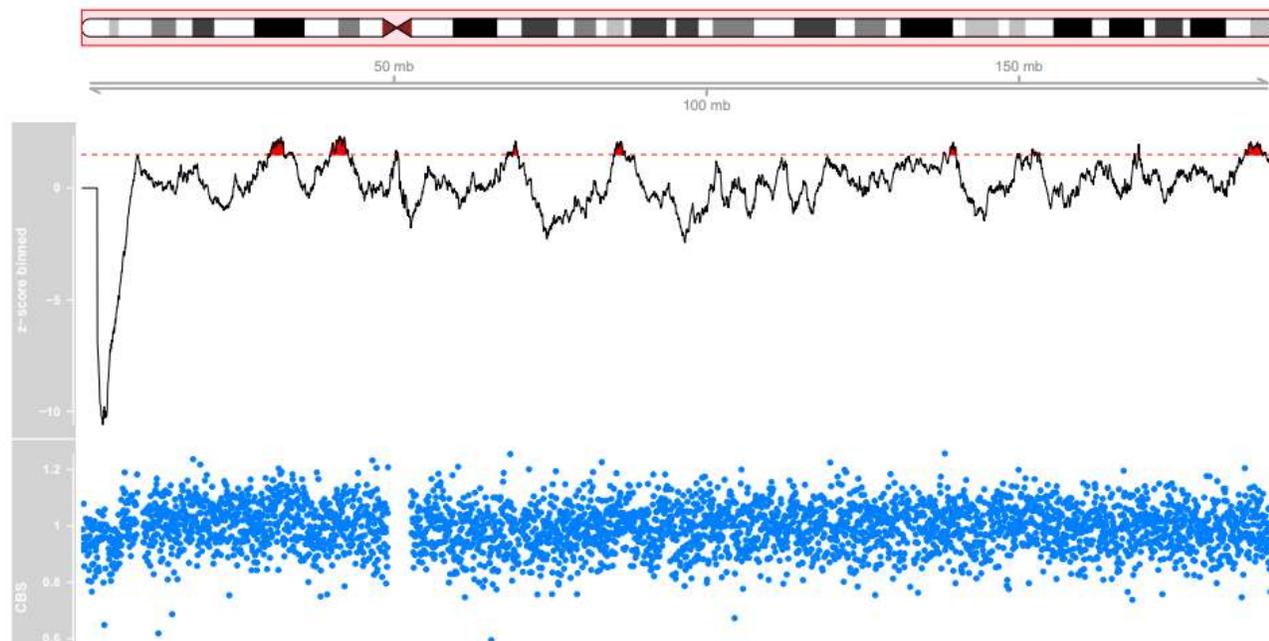
DETECTADO

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*)

	Sistema de Gestión de Calidad Registro	RG 55
		Rev. 02
Consentimiento informado para test prenatal no invasivo HÉRITAS PRENATAL VISIÓN		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.

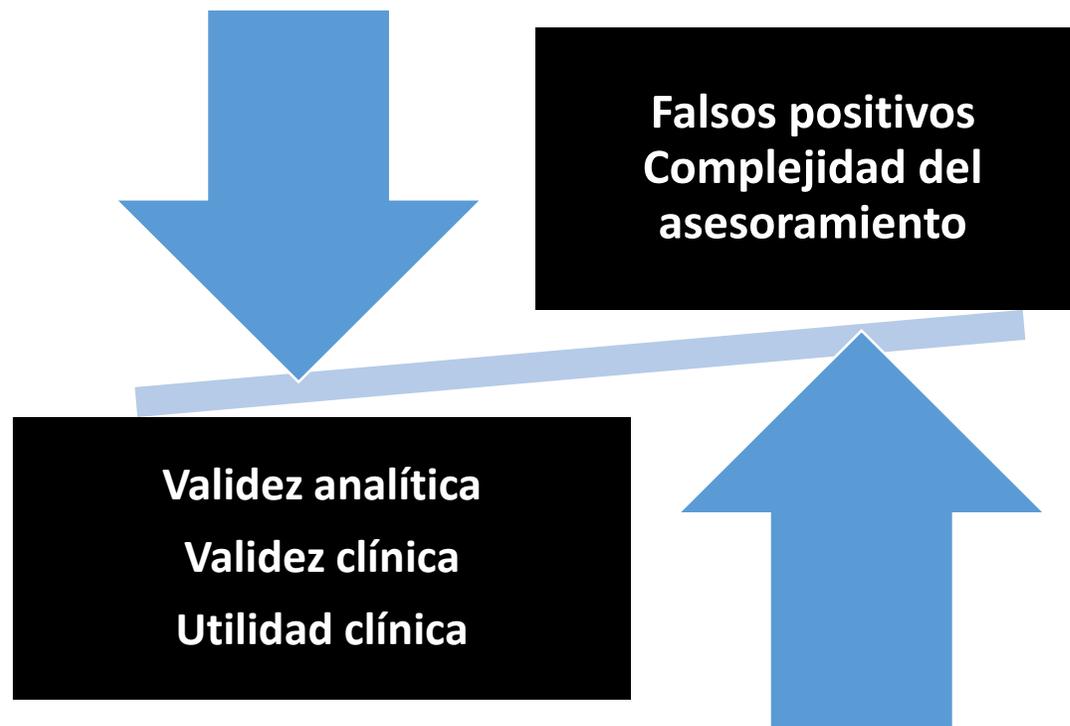
En el reporte se informará toda variante que explique el motivo de indicación del estudio, o variante patogénica con correlato clínico fetal, y en caso de que la evolución de la gestación y/o el seguimiento ecográfico lo ameriten, se podrá realizar una reapertura informática pre o post natal sobre el 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

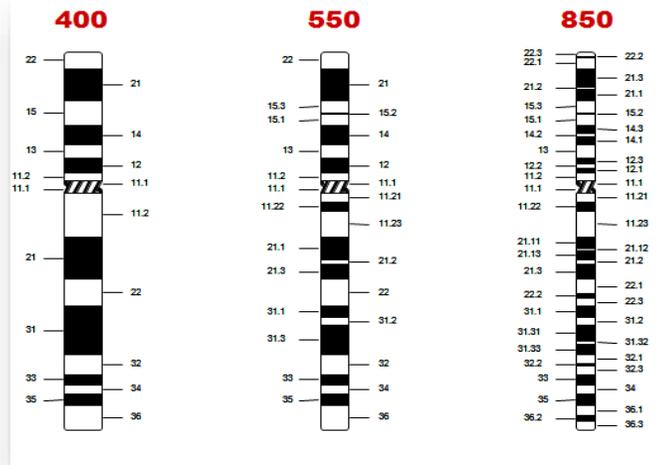
Trisomía 21	FPR	0,09
Trisomía 18	FPR	0,13
Trisomía 13	FPR	0,13
Monosomía X	FPR	0,23
Otras Trisomías	FPR	1%
CNV		



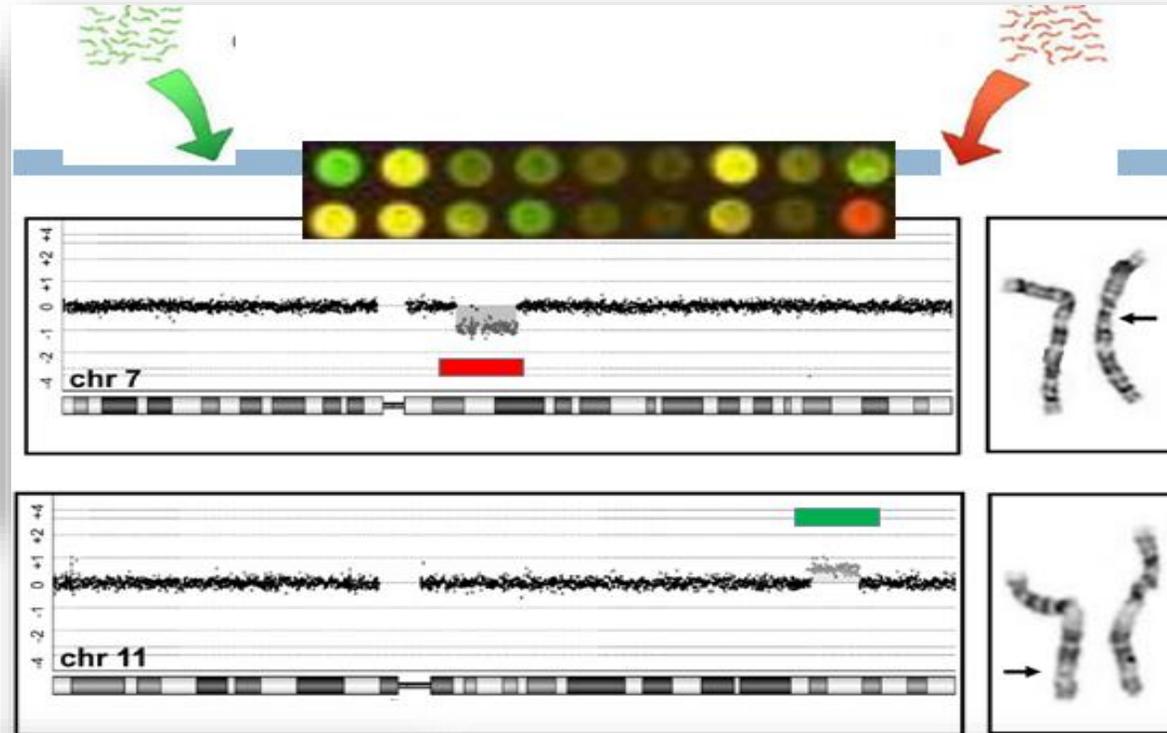
**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ARRAY CGH Y SECUENCIACIÓN DE
PRÓXIMA GENERACIÓN EN PACIENTES CON DÉFICIT INTELECTUAL
CUANDO EL CARIOTIPO ES NORMAL**

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,^{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

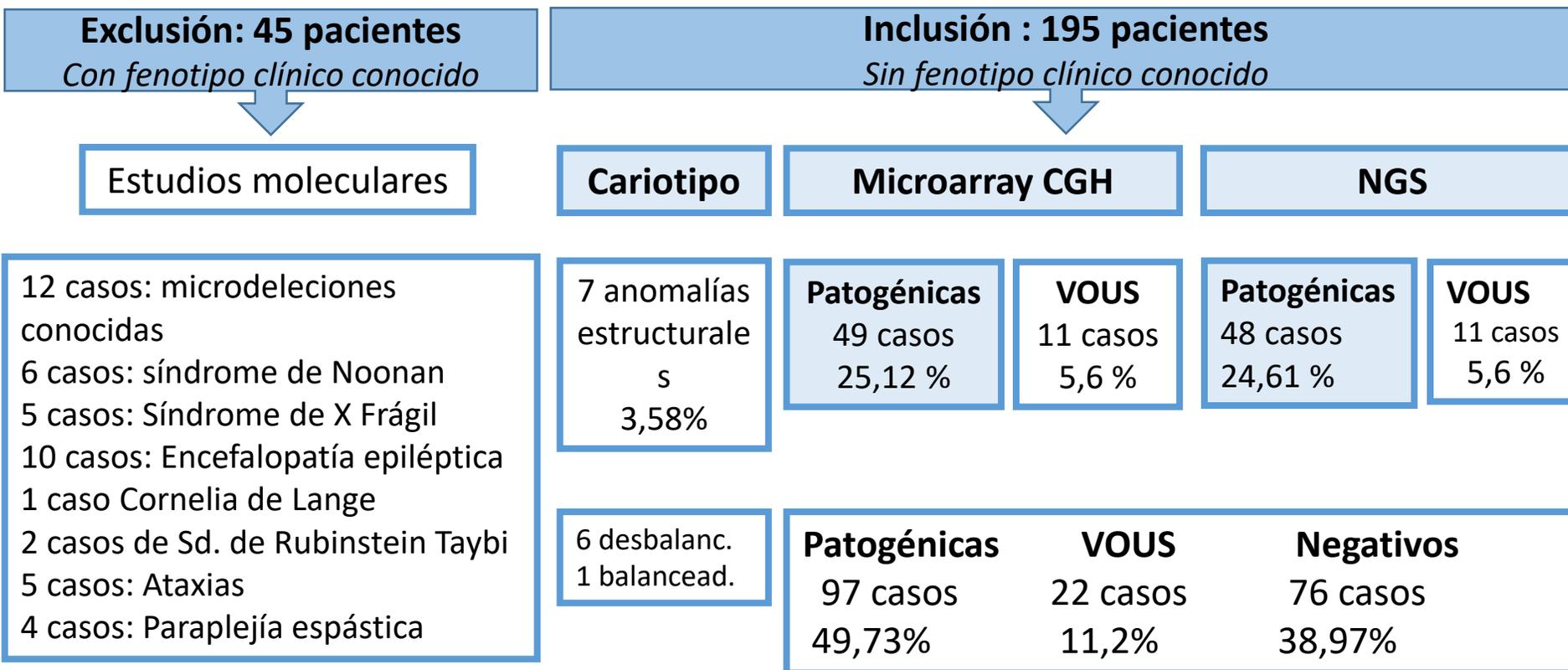
ORIGINAL ARTICLE

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%)

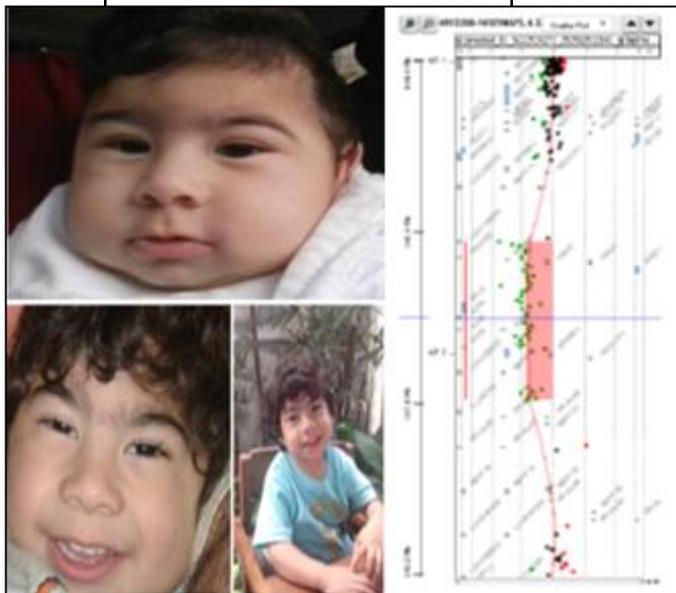
Deleción 10q26.13q26.3
deleción 1q21.1
deleción 17p13.3
deleción 13q21.33q31.3
deleción 17p13.1
deleción 4q21.22q22.1
deleción 18p11.32p11.31
deleción 10p12.1
Deleción 16p13.11p12.3
Deleción 15q24.1q24.2
Deleción 8q21.11
Deleción 5q14.3q15
Deleción 4q31.21q31.23
Deleción 18p11.32p11.31
Deleción 1q42.2q44

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%**

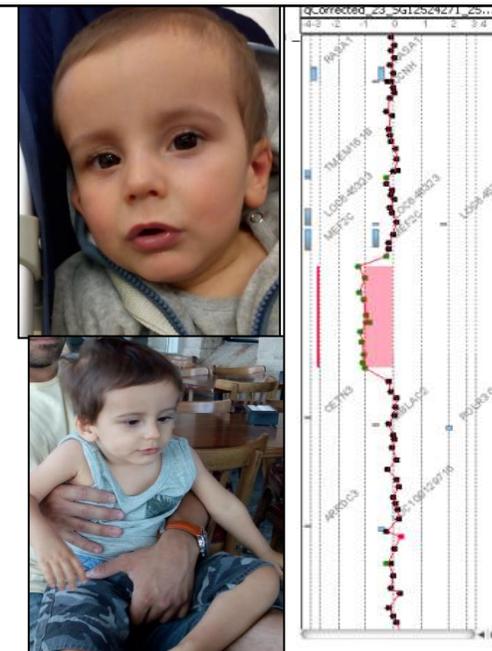
Deleción 1q21.1



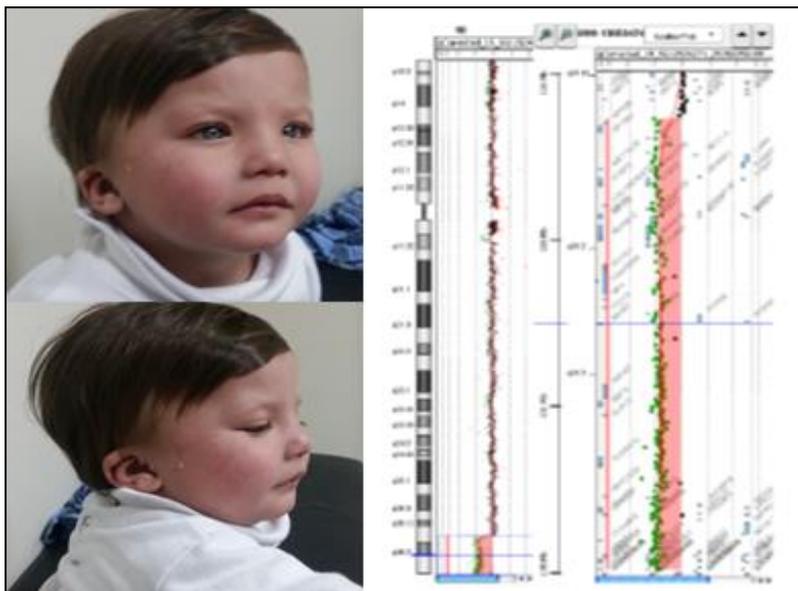
Deleción 10p12.1



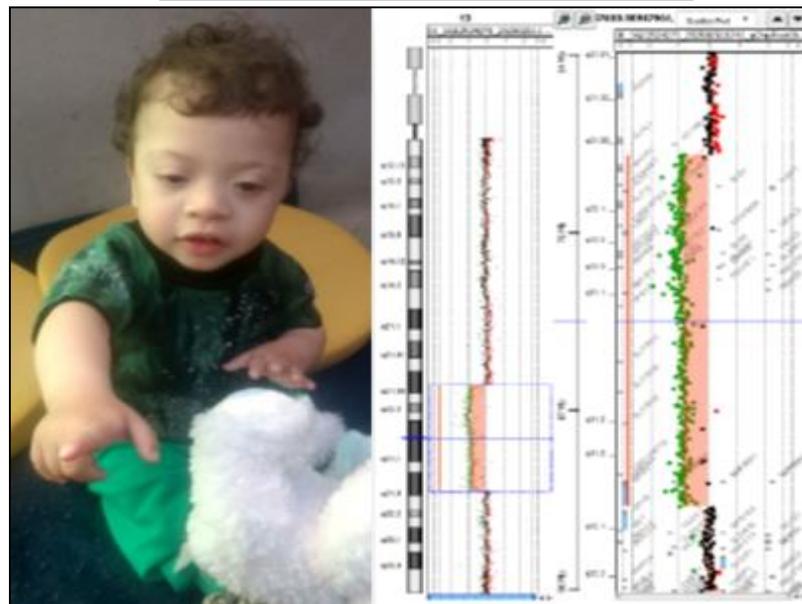
Deleción 5q14.3q15



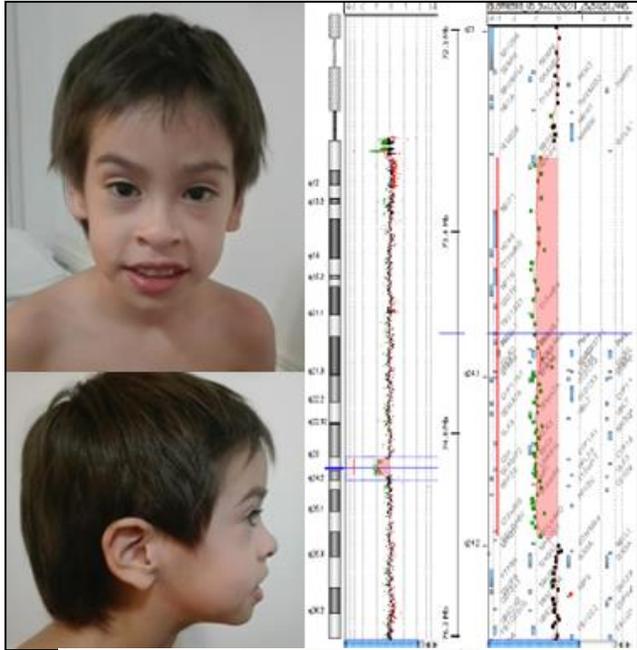
Deleción 10q26.13q26.3



Deleción 13q21.33q31.3



Delección 15q24.1q24.2



Delección 16p13.11p12.3

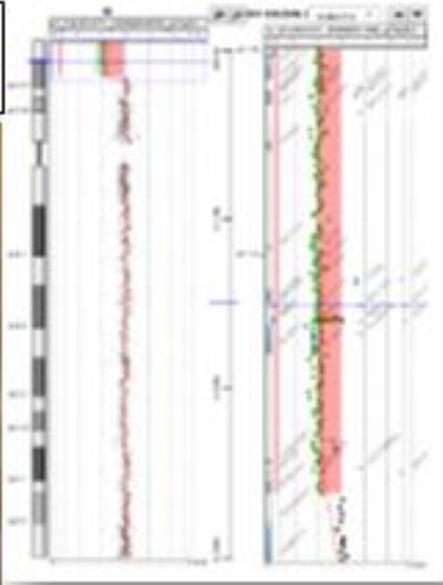


Delección 1q42.2q44



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%

FOXP1 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
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**