



19, 20 y 21 de Octubre

**Jornada Científica y de Gestión**

ALTA COMPLEJIDAD EN RED  
**Hospital El Cruce**  
humanizado  
Dr. Néstor Carlos Kirchner

# VALOR DEL ESTUDIO CITOGENÓMICO EN RECIÉN NACIDO CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES, A PROPÓSITO DE UN CASO

Sector Laboratorio, área Citogenética

Bioq. Vanina Bugatto  
Bioq. Soledad Massara  
Tec. Marina Alegre  
Bioq. Stella Loudet

# INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas múltiples (**ACM**) ocurren en aproximadamente un 2% de los recién nacidos y constituyen una de las **principales causas de mortalidad infantil**.



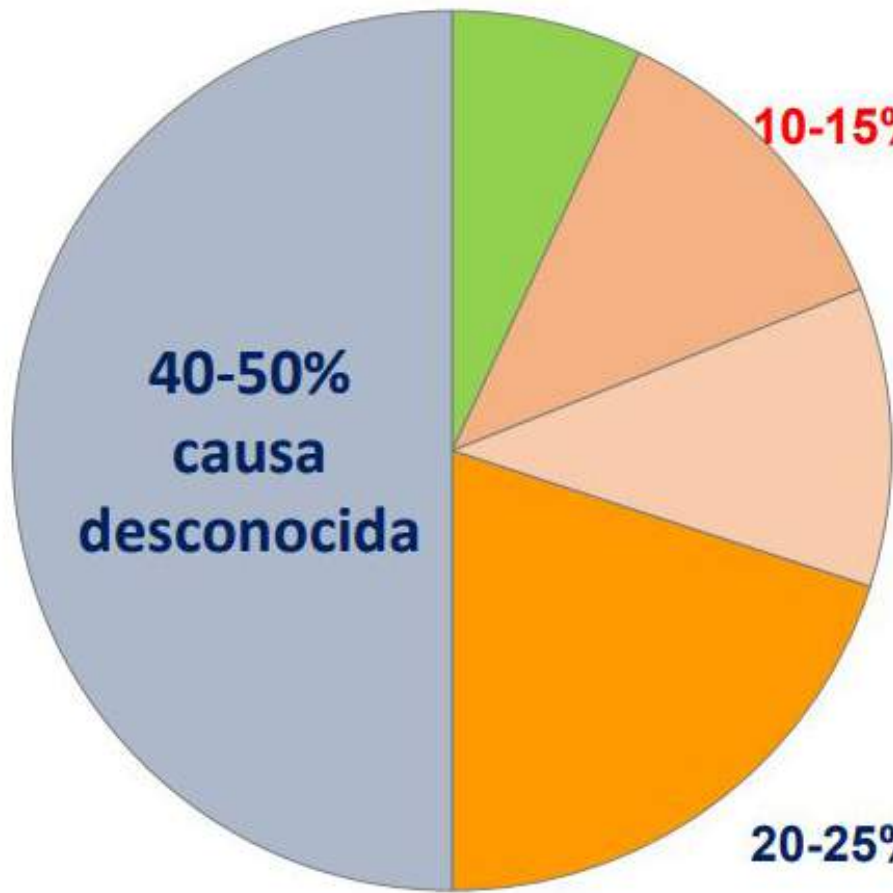
Defunciones infantiles por causas agrupadas en código Q (CIE-10): **“Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas”**, por jurisdicción, Argentina, año 2020.

**28,11%**

Jurisdicción	Nacidos Vivos	Defunciones infantiles	Mortalidad infantil (MI) x 1.000	Defunciones infantiles por causas agrupadas en el código Q		
				N	Mortalidad proporcional (%)	Tasa de MI específica x 1.000
Buenos Aires	227.596	2.064	9,07	563	27,28%	2,47
CABA	53.961	348	7,30	84	33,87%	2,47
Catamarca	5.733	60	10,47	18	30,00%	3,14
Chaco	22.176	276	12,45	90	32,61%	4,06
Chubut	7.861	61	7,76	17	27,87%	2,16
Córdoba	58.929	380	7,50	110	28,80%	2,16
Corrientes	18.144	218	12,01	65	29,82%	3,58
Entre Ríos	19.232	186	9,63	58	30,69%	3,62
Formosa	10.250	136	13,56	31	22,30%	3,62
Jujuy	10.352	102	9,85	29	28,43%	2,80
La Pampa	4.290	39	9,09	6	15,38%	1,40
La Rioja	6.320	55	10,34	11	20,00%	2,67
Mendoza	27.403	227	8,28	78	34,36%	2,85
Misiones	23.413	220	9,56	75	34,09%	3,16
Nesqueín	9.456	51	5,39	24	47,06%	2,54
Río Negro	9.810	77	7,85	21	27,27%	2,14
Salta	22.972	244	10,62	63	21,72%	2,31
San Juan	13.354	117	9,30	34	29,06%	2,71
San Luis	6.610	57	8,62	21	36,84%	3,18
Santa Cruz	4.732	35	7,40	6	17,14%	1,27
Santa Fe	47.886	385	8,38	108	28,05%	2,29
Santiago del Estero	16.972	112	6,60	25	22,32%	1,47
Tierra del Fuego	2.398	17	7,09	4	23,53%	1,67
Tucumán	25.189	335	13,30	74	22,09%	2,94
<b>Total</b>	<b>624.061</b>	<b>5.710</b>	<b>9,15</b>	<b>1.605</b>	<b>28,11%</b>	<b>2,57</b>

## Jornada Científica y de Gestión

**5-10% Teratógenos**



**10-15% Cromosómicas y desórdenes genómicos**

**10-15% Monogénicas y alteraciones de la expresión génica**

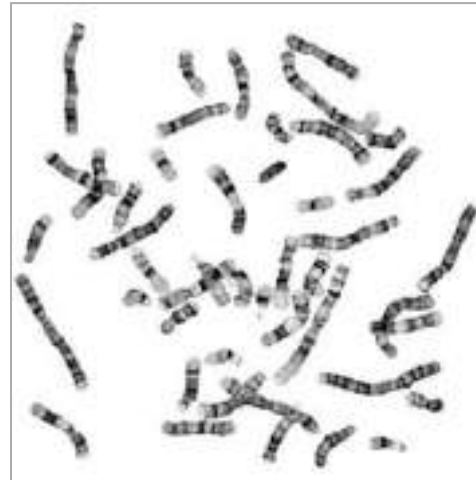
**20-25% multifactoriales**



### CITOGENÉTICA TRADICIONAL y MOLECULAR

Metafases (o interfases) fijadas en un portaobjeto sobre los que se aplican técnicas de identificación cromosómica y se analizan al microscopio óptico o de fluorescencia (Resolución >5Mb)

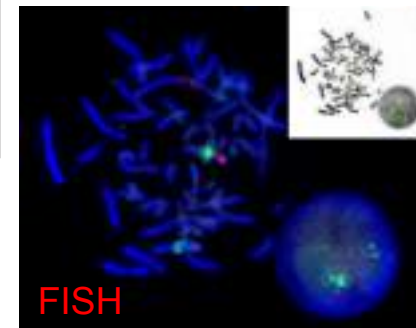
- Técnicas de bandeo\*
- FISH\*



BANDEO G  
(Cariotipo)



BANDEO C

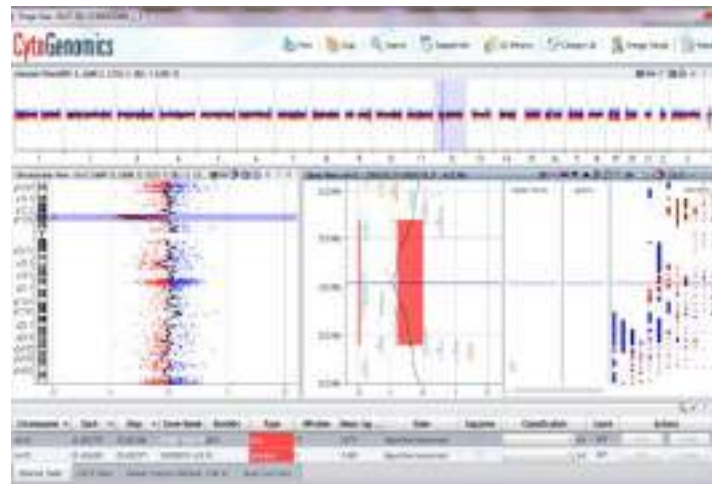


FISH

### CITOGENÓMICA

Análisis de múltiples secuencias específicas o incluso del genoma completo sobre muestras de ADN

- MLPA
- CMA (array CGH)\*
- WGS

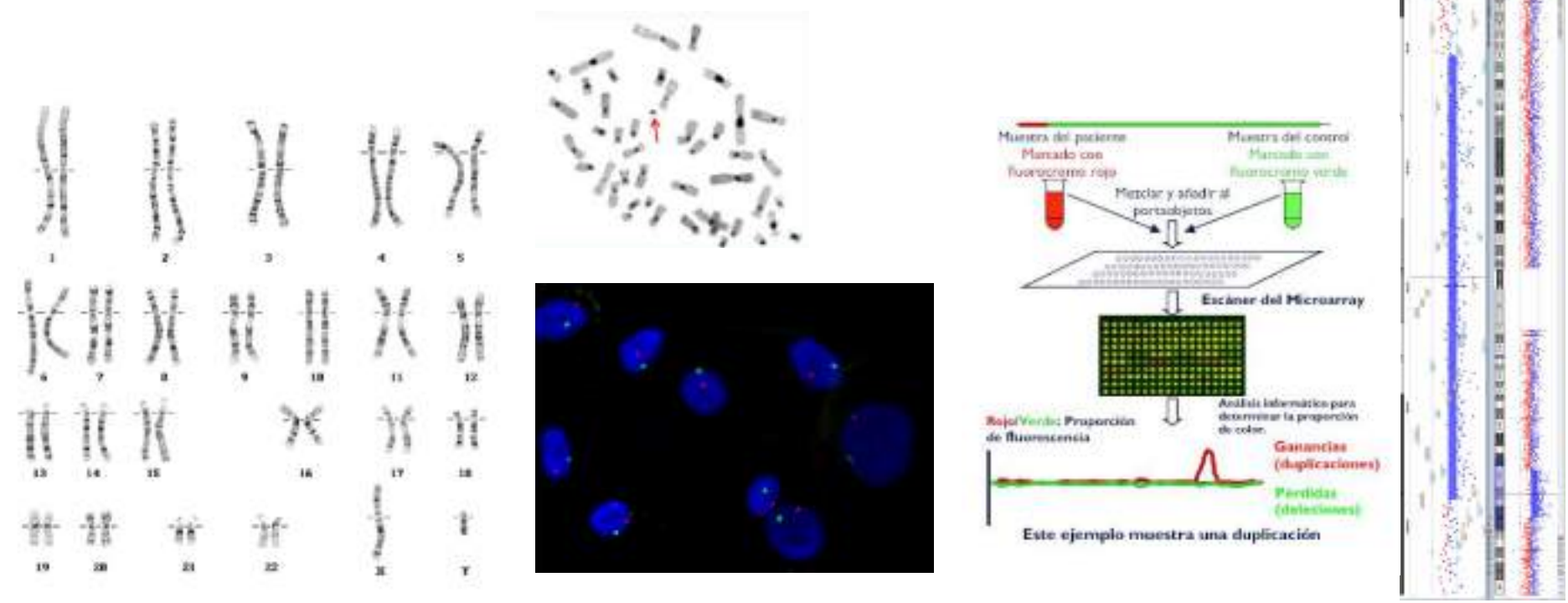


CMA

	Citogenética tradicional	Citogenómica
<b>Muestras</b>	Células fijadas en portaobjeto obtenidas por <b>cultivo celular</b> (o directo) y análisis al microscopio óptico o de fluorescencia	Análisis de múltiples secuencias específicas o incluso el genoma completo sobre <b>muestras de ADN</b>
<b>Genoma completo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Técnicas generales de bandeo (G, R, Q)</li> <li>✓ Cariotipado espectral (SKY)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ CMA</li> <li>✓ WGS</li> </ul>
<b>Sitios específicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Técnicas especiales de bandeo (CBG, Tinción NOR)</li> <li>✓ FISH (sondas centroméricas, locus específicas, pintado cromosómico)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ MLPA</li> <li>✓ QF-PCR</li> </ul>
<b>Escala</b>	✓ <b>Un paciente por ensayo</b>	✓ <b>Varios pacientes por ensayo</b>
<b>Contexto de análisis</b>	✓ <b>Información sobre células individuales</b>	✓ <b>Patrón citomolecular promedio</b>

### OBJETIVO

Evidenciar el aporte de las diferentes herramientas citogenéticas y citogenómicas disponibles en el HEC al diagnóstico de un paciente con ACM.



**INGRESO DE MUESTRA PARA CARIOTIPO:** RN, sospecha de síndrome velocardiofacial

### **EVALUACIÓN A LOS 11 MESES**

Paciente evaluado por **fisura de paladar posterior, cardiopatía congénita compleja, criptorquidia, retraso global del desarrollo, hipotonía y mosaicismo pigmentario.**

Antecedente de RCIU

5to hijo de una pareja sana no consanguínea, cuyas edades materna y paterna al momento de la consulta son de 38 años de edad.

### EXAMEN FÍSICO:

Peso: 7,600 gr. Talla: 67 cm. Pc: 43 cm

Fontanela anterior puntiforme, frente amplia, hendiduras pequeñas, enoftalmos, puente nasal deprimido, con filtrum largo, labios finos con V de cupido marcada,

Logra sostén cefálico, con muy buena conexión y sonrisa social.

Manos con pliegues anómalos, dedos ahusados.

Mamilas separadas.

Pies con pliegues plantares.



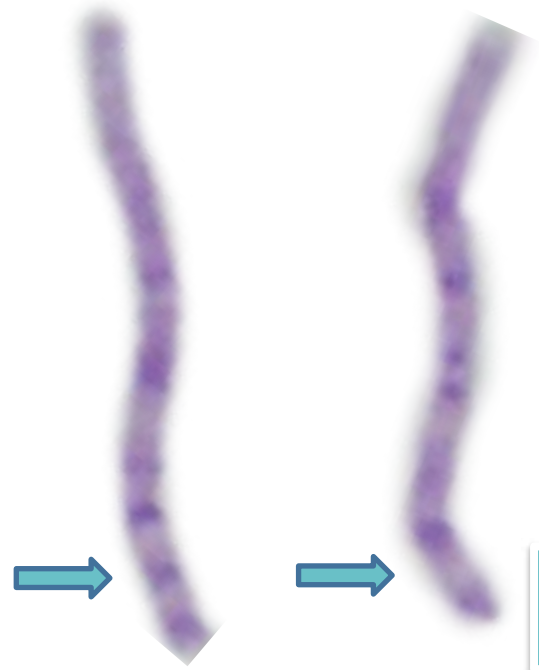
## Jornada Científica y de Gestión

### CARIOTIPO

GTW, NR=550 bandas



Cromosoma  
supernumerario en anillo



Delección  
1q32q42

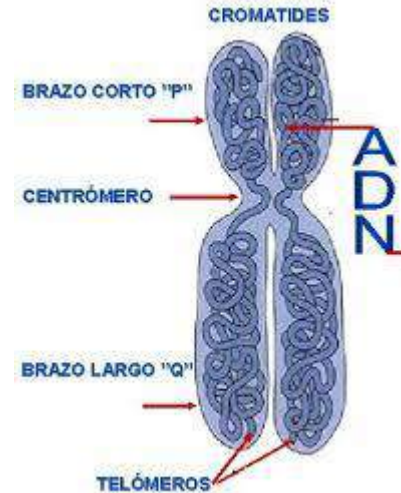


### BANDEO C

CBG



Coloración **selectiva** del ADN repetido que constituye los **centrómeros**, y bloques de heterocromatina de algunos cromosomas.



La ausencia de centrómero en el anillo indica que se trata de un **fragmento acéntrico** que debería contener una estructura llamada **NEOCENTRÓMERO**, secuencias específicas que permiten la unión del cromosoma en anillo al huso mitótico y su permanencia en las sucesivas divisiones celulares.



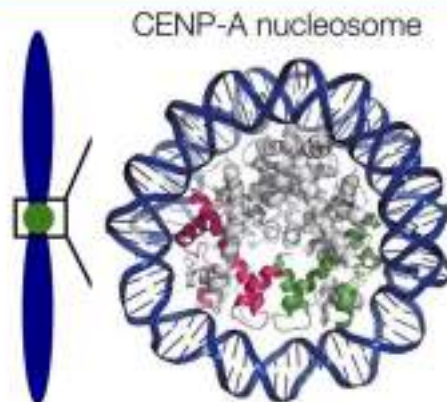
CBG +



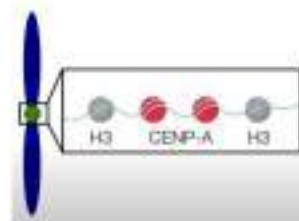
CBG -

# Centr6mero

- Segregaci6n cromos6mica en Metafase – formaci6n del cinetocoro
- Regulaci6n de la condensaci6n del cromosoma
- Permite que se unan las dos crom6tidos hermanas
- Secuencias de ADN repetitivo alfa sat6lite (heterocromatina constitutiva)
- Formado por el nucleosoma CENP-A (variante de la Histona 3, contiene dos aa extra – Arginina y Glisina)

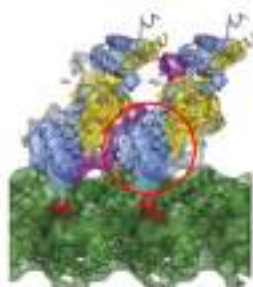


Tachiwana et al., Nature 2011

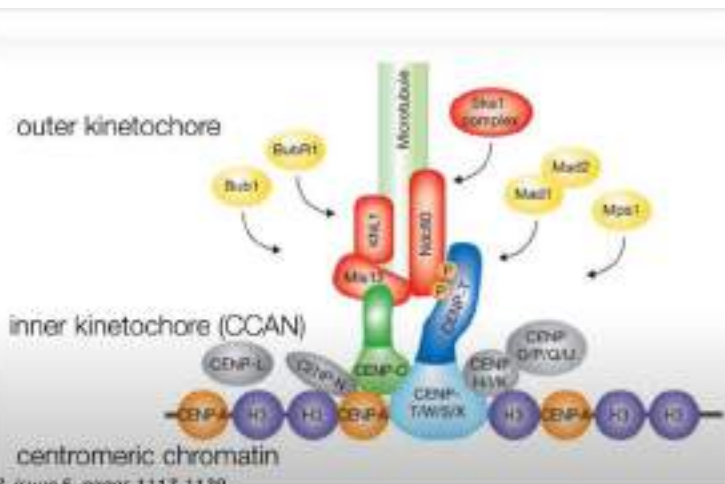


Tachiwana et al. 2011. Nature volume 476, pages 232–235 / Kixmoeller et al. 2020<sup>1)</sup>

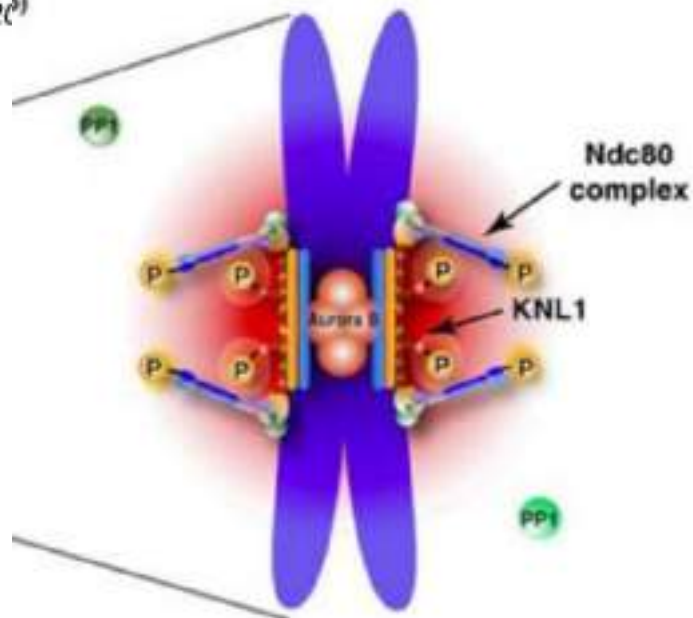
# Cinetocoro



Austin et al., NBM 2012

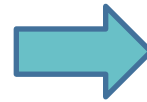


Austin et al. 2014. Cell. Volume 157, issue 5, pages 1117–1129



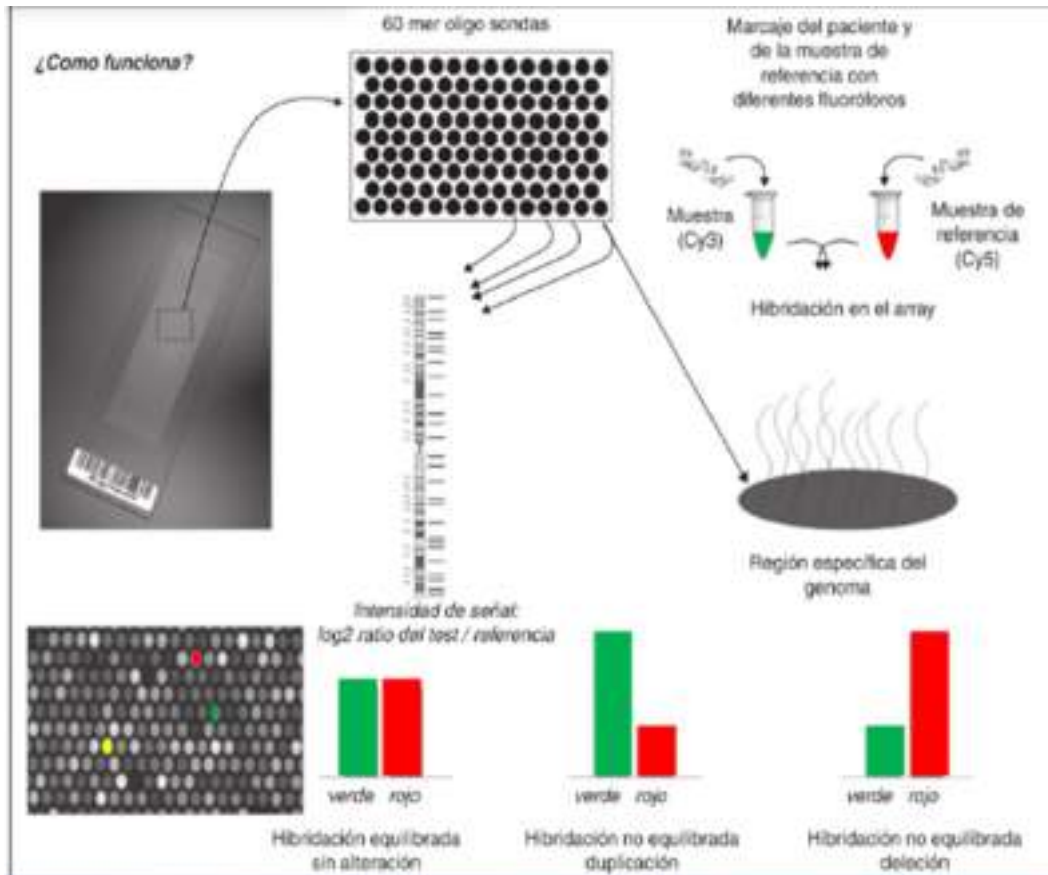
### CMA (array CGH)

Agilent ISCA 8x60K



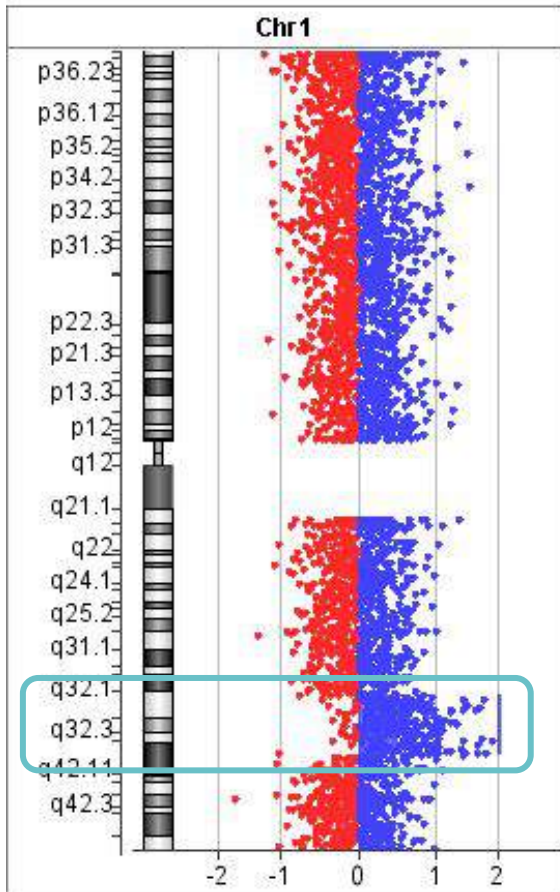
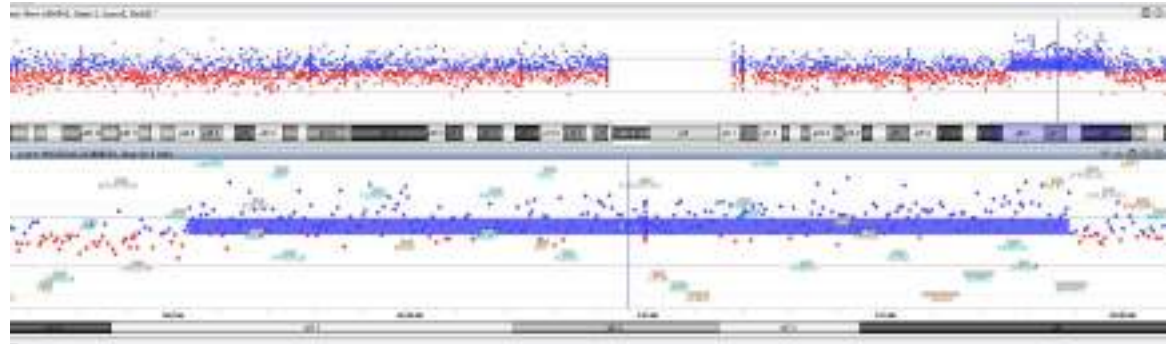
Evalúa cambios en el número de copias (CNVs) de secuencias en TODO el genoma en un mismo ensayo, por comparación a un genoma de referencia. **No indica localización.**

**Resolución del orden de las kb.**



### CMA (array CGH)

Agilent ISCA 8x60K



*Ganancia de material  
perteneiente al brazo  
largo del cromosoma 1,  
desde la banda q32.1  
hasta la banda q41*

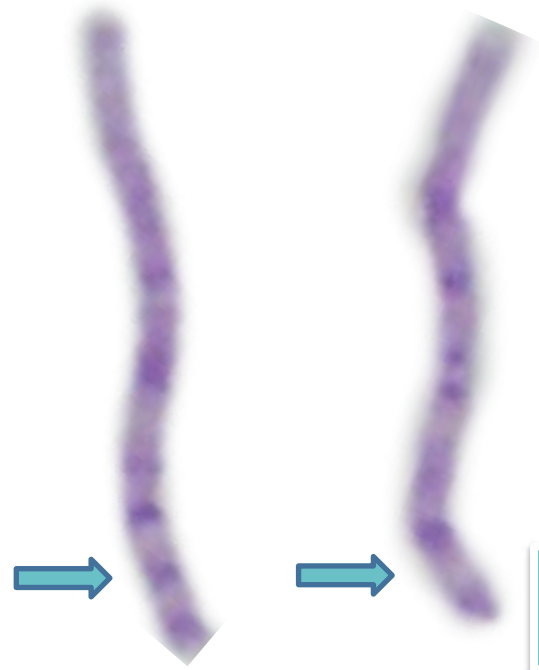
## Jornada Científica y de Gestión

### CARIOTIPO

GTW, NR=550 bandas



Cromosoma  
supernumerario en anillo

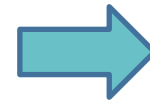


Delección  
1q32q42

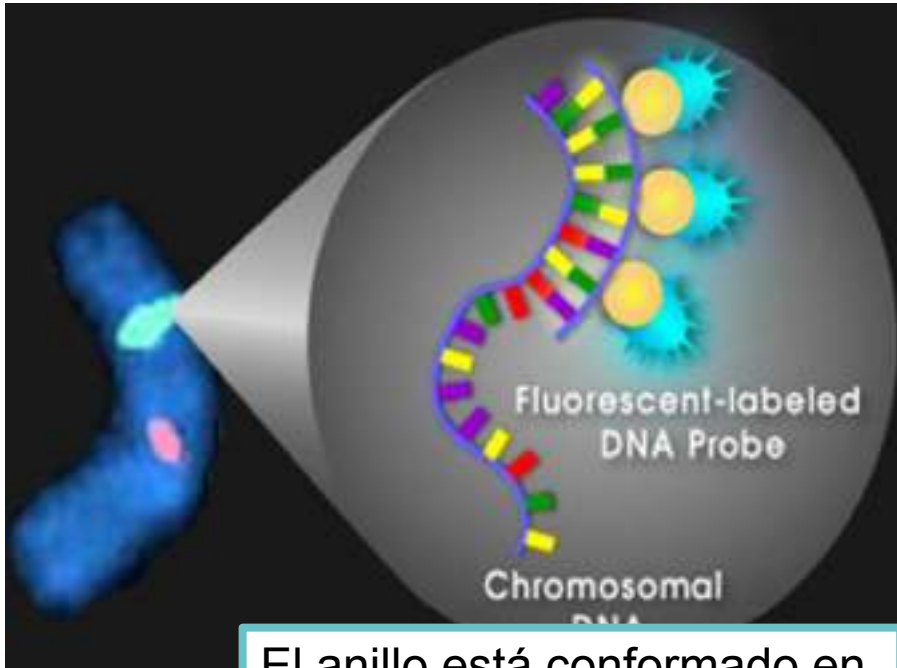


### FISH

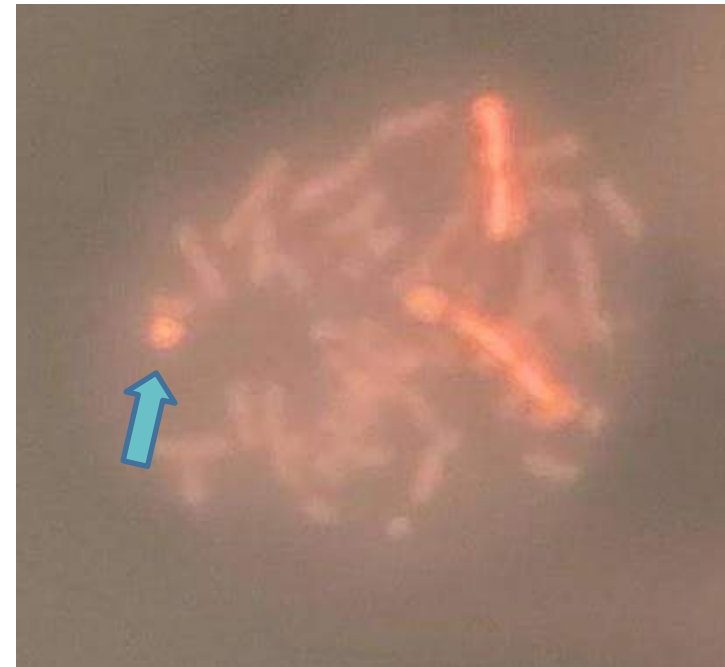
(Hibridación Fluorescente in Situ)



Sondas de pintado cromosómico total para cromosoma 1 (PCT1)



El anillo está conformado en su totalidad por secuencias de cromosoma 1



# RESULTADO

47,XY,del(1)(pter→q32.1::q41→qter),+neo(1)(::1q32.1→1q41::1q32.1→1q41::)

RESEARCH LETTER

AMERICAN JOURNAL OF  
medical genetics

amiento comprendido entre

### Inverted Duplication of 1q32.1 to 1q44 Characterized by Array CGH and Review of Distal 1q Partial Trisomy

presenta en un anillo

Meena Balasubramanian,<sup>1\*</sup> John C.K. Barber,<sup>2,3,4</sup> Morag N. Collinson,<sup>2</sup> Shuwen Huang,<sup>3</sup> Viv K. Maloney,<sup>3</sup> Dave Bunyan,<sup>2</sup> and Nicki Foulds<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Wessex Clinical Genetics Service, Southampton University Hospitals Trust, Princess Anne Hospital, Southampton, UK  
<sup>2</sup>Wessex Regional Genetics Laboratory, Salisbury NHS Foundation Trust, Salisbury District Hospital, Salisbury, UK  
<sup>3</sup>National Genetics Reference Laboratory (Wessex), Salisbury NHS Foundation Trust, Salisbury District Hospital, Salisbury, UK  
<sup>4</sup>Human Genetics Division, Southampton University Hospitals Trust, Southampton

45–150. doi:10.1016/j.ajmg.2011.12.008.

American Journal of Medical Genetics 120A:229–233 (2005)

Received 31 August 2007; Accepted 24 May 2008

### Boy With an Interstitial 1q (q31q) Confirmed by Fluorescent In Situ

Anna Sillén,<sup>1</sup> Claes Wadelius,<sup>1</sup> and Göran Annerén<sup>1,2\*</sup>  
<sup>1</sup>Department of Clinical Genetics, Uppsala University Children's Hospital,  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Uppsala University Children's Hospital, Uppsala

### De Novo 1q32q44 Duplication and Distal 1q Trisomy Syndrome

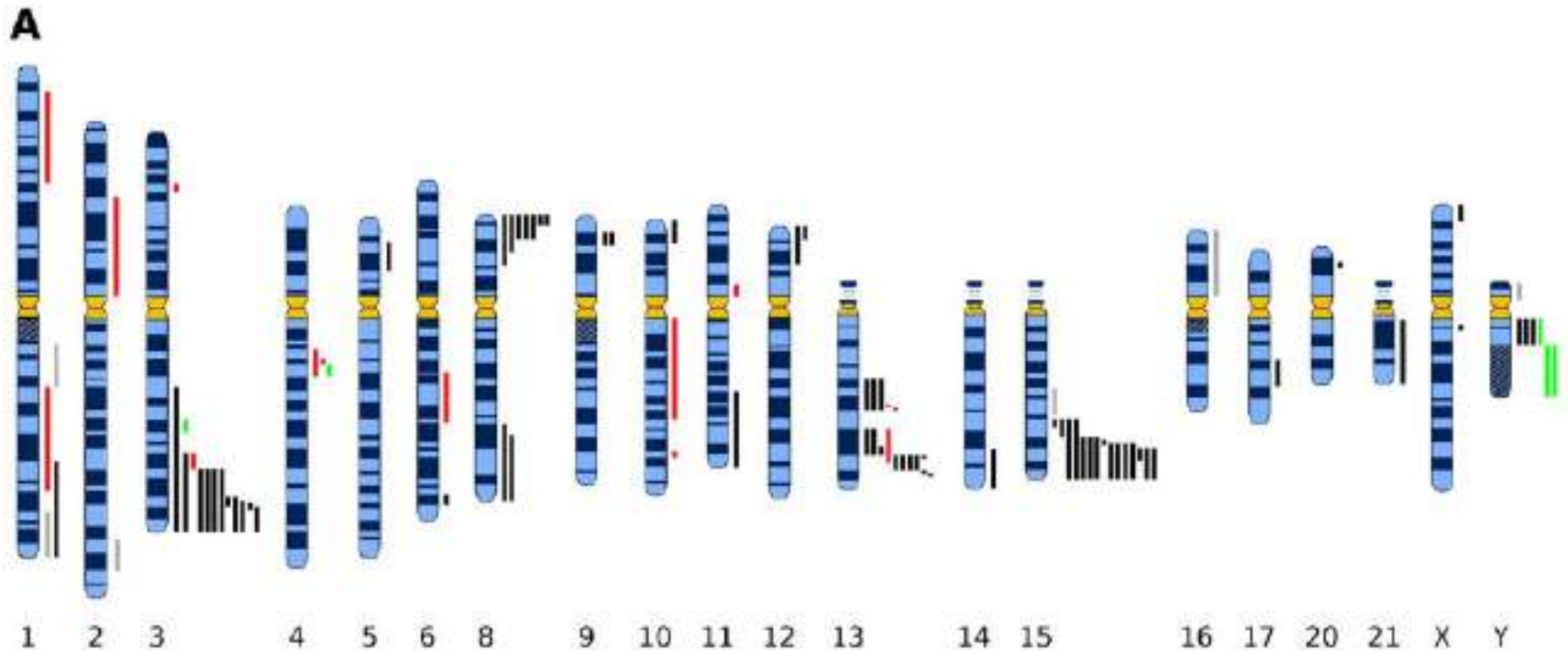
Malgorzata J.M. Nowaczyk,<sup>1,2,3\*</sup> Jane Bayani,<sup>4</sup> Viola Freeman,<sup>2,3</sup> John Watts,<sup>1</sup> Jeremy Squire,<sup>1</sup> and Jie Xu<sup>2,3</sup>



### REVIEW

## Neocentromeres: New Insights into Centromere Structure, Disease Development, and Karyotype Evolution

Owen J. Marshall,<sup>1,2,3</sup> Anderly C. Chueh,<sup>1,2,3</sup> Lee H. Wong,<sup>1,2</sup> and K.H. Andy Choo<sup>1,2,\*</sup>



## CONCLUSIONES

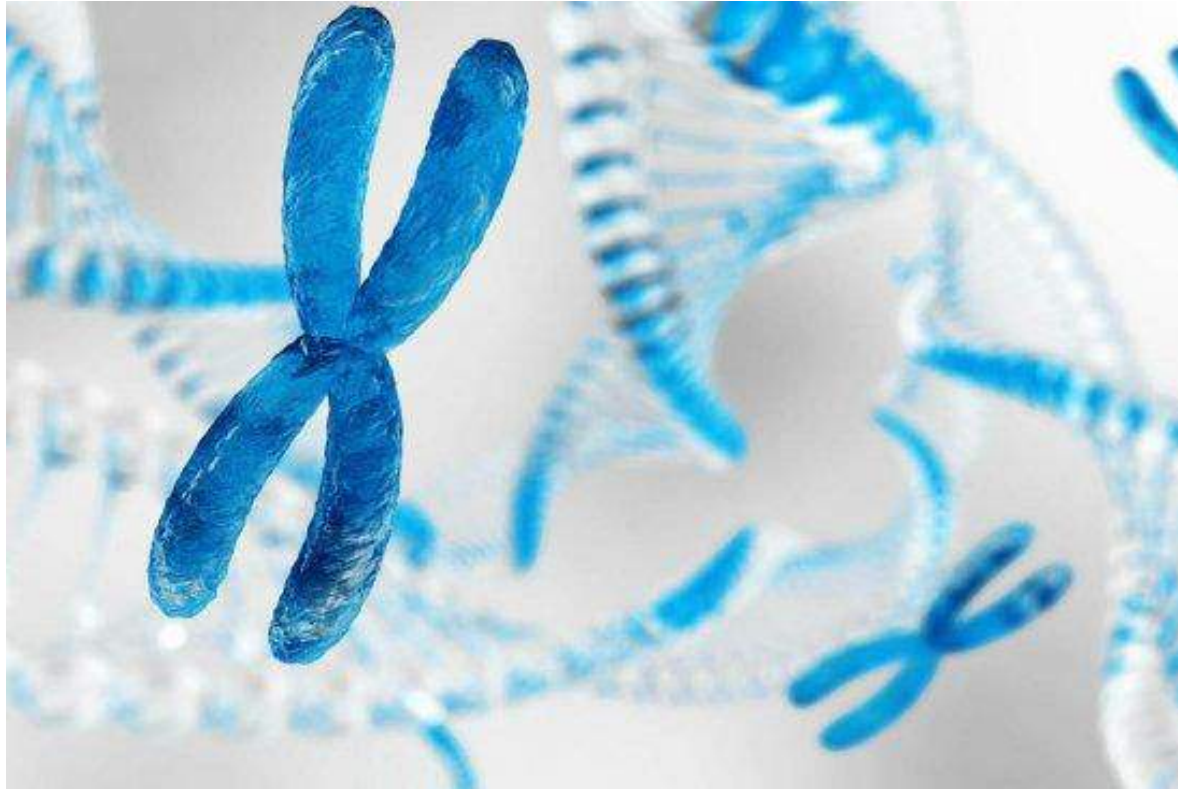
- ✓ La adecuada combinación de las técnicas citogenéticas y citogenómicas disponibles en el HEC, permitió determinar la causa genética asociada a la clínica del paciente.
- ✓ Cada técnica diagnóstica aporta una información parcial sobre las anomalías cromosómicas complejas. Ninguna resuelve por sí sola, sino que se **COMPLEMENTAN**.
- ✓ La correcta interpretación de reordenamientos cromosómicos complejos requiere de personal especializado y capacitado en el entendimiento de la dinámica del genoma.
- ✓ La presencia del anillo, debido a su inestabilidad y comportamiento, puede generar manifestaciones clínicas diferentes a las comunicadas en pacientes con similares desbalances, por lo que resulta fundamental su reconocimiento.
- ✓ Los recién nacidos con ACM suelen fallecer sin diagnóstico, por lo que contar con la posibilidad de disponer de todas estas herramientas diagnósticas permite que las familias tengan un diagnóstico certero y asesoramiento genético oportuno.

# 150

19, 20 y 21 de Octubre

## Jornada Científica y de Gestión

ALTA COMPLEJIDAD EN RED  
**Hospital El Cruce**  
humanizado  
Dr. Néstor Carlos Kirchner



**MUCHAS GRACIAS!!!**