

ARRAY CGH EM DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL: EXPERIÊNCIA DE 4 ANOS

RAQUEL LEMOS, JOAQUIM SÁ, CÍNTIA VENTURA, ÁUREA PEREIRA, ALEXANDRA SOUSA, ANA RITA TARELHO, JORGE PINTO BASTO, PAULA RENDEIRO

CGC GENETICS/CENTRO DE GENÉTICA CLÍNICA, LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA – PORTO, PORTUGAL
(WWW.CGCGENETICS.COM)



PORTUGAL . USA . SPAIN

INTRODUÇÃO

O estudo cromossômico em array por CGH (array CGH) é atualmente uma ferramenta indispensável em diagnóstico pré-natal (DPN). Permite a deteção de ganhos e perdas de material genético em todo o genoma, em particular alterações sub-microscópicas que não são detetáveis no cariótipo convencional. A alta resolução desta metodologia permite um incremento relevante na taxa de diagnóstico em contexto pré-natal em cerca de 7% nas gestações de alto risco. Neste sentido, as recomendações internacionais sugerem o uso de array CGH como primeira linha de diagnóstico pré-natal nos casos em que se verifica a presença de anomalias fetais, morte fetal ou nados mortos.

Objetivo: Avaliar a taxa de deteção do DPN com a inclusão do array CGH nos protocolos de estudo de amostra fetais obtidas por técnicas invasivas.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo de 558 amostras fetais obtidas por métodos invasivos, referenciadas por múltiplas indicações (Figura 1), para estudo cromossômico por array CGH, recorrendo à plataforma Affymetrix, CytoScan 750K. A classificação de variantes foi realizada seguindo as orientações da ACMG.

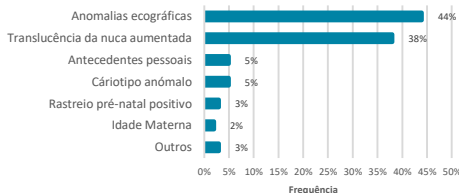


Figura 1: Frequência das indicações clínicas para a realização do array CGH em DPN.

RESULTADOS

Em 39 casos foram detetadas alterações claramente patogénicas, muito provavelmente patogénicas ou variantes de risco (Figura 2), o que corresponde a uma taxa de deteção da metodologia de 7%. Em 9 casos (1,6%) foram reportadas variantes provavelmente benignas, por serem alterações familiares conhecidas *à priori*, por serem alterações previamente detetadas por cariótipo e que necessitavam de caracterização adicional, ou por serem alterações que pelas suas características poderiam ser classificadas como provavelmente patogénicas mas em que o estudo posterior dos progenitores revelou tratarem-se de alterações herdadas.

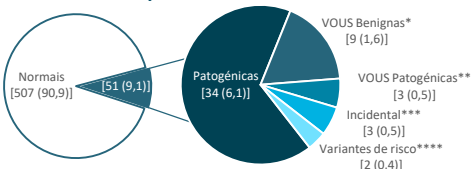


Figura 2: Resultados obtidos em DPN por array CGH (n (%)). *VOUS Benignas - alterações sem consequências clínicas; **VOUS Patogénicas - alterações que com grande probabilidade poderão ter consequências clínicas; ***Incidental - alterações com relevância clínica mas sem relação com a indicação para a realização de array CGH; ****Variantes de risco - alterações com penetrância incompleta.

A maioria dos fetos portadores de variantes patogénicas foram referenciados para array CGH por anomalia ecográfica (45%), o que suporta a evidência de uma maior taxa de deteção da técnica nestes casos (Figura 3).

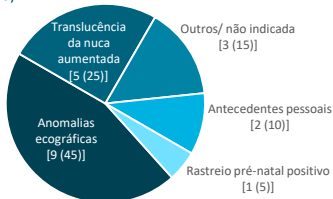


Figura 3: Distribuição das diversas indicações clínicas nos DPN com alterações patogénicas (n (%)), excetuando os casos anteriormente detetados por cariótipo.

Tipo de alteração	Variante patogénica	Total
Aneuploidias	mos T21 [Síndrome de Down] ^{1, 2}	1
	mos XXX [Síndrome de triplo X] ^{1, 2}	1
	T21 [Síndrome de Down] ²	3
Alterações cromossómicas estruturais	dup12p13.31p11.21	1
	del6q13q16.1	1
	del8p23.1p22	1
	dup7p22.1p11.2	1
	delXq26.2q28	1
	dup6p25.3p22.1	1
	der(14)t(10;14)	1
	der(3)t(3;7)	1
	dic(18;20) ³	2
	i(12p) [Síndrome de Pallister-Killian] ²	1
	mos der(21)t(3;21) ¹	1
	mos Xq- [Síndrome de Turner] ^{1, 2}	1
	rec(18)dup(18)(q21.32q23)inv(18)(p11.3q21.3)	1
	mar(22q)dup(22q11.1q11.21 [Síndrome Cat Eye] 2	1
	del3q26.2q26.32	1
del4p16.3p15.31 [Síndrome Wolf-Hirschhorn] ²	1	
del10q22.3-q23.2 [Síndrome de deleção 10q22.3-q23.2] ²	1	
del10p14p12.1	1	
del16p11.2	1	
del18q12.3q21.1 ³	2	
del2q13	1	
del22q11.2 [Síndrome de deleção 22q11.2] ²	1	
dupXq28	1	
dup22q11.2 [Síndrome de duplicação 22q11.2] ²	1	
dup16p13.11 [Síndrome duplicação 16p13.11] ²	1	
Microdeleção intragénica	del ex1-2 CREBBP [Síndrome de Rubinstein-Taybi] ²	1
Microduplicação intragénica	dup ex2 ATP7A [Doença de Menkes] ²	1

Tabela 1: Variantes patogénicas detetadas discriminadas por tipo de alteração. ¹Alterações presentes em mosaico; ²Alterações recorrentes com associação clínica estabelecida ([]); ³Alteração presente em ambos os fetos de gestação gemelar.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstram que a aplicação de array CGH, em particular da plataforma utilizada, permite em contexto de DPN: a deteção de alterações em mosaico (12%), mesmo em casos com uma representatividade da linha anómala tão baixa como 15%; a deteção de variantes intragénicas (6%), acrescentando assim ao DPN a possibilidade de deteção de alterações génicas; a identificação de alterações recorrentes com associação clínica conhecida (44%), bem como, a deteção de alterações não recorrentes que pelo seu conteúdo génico são consideradas patogénicas (56%); a caracterização mais detalhada de alterações cromossómicas previamente detetadas por cariótipo convencional e consequentemente uma melhor avaliação da relevância clínica do achado genético.

A experiência clínica do CGC Genetics com a aplicação de array CGH em DPN demonstra que esta técnica é cada vez mais uma componente fundamental no diagnóstico pré-natal, permitindo a deteção de patologias genéticas clinicamente relevantes, não detetáveis através dos métodos de citogenética convencional, e o consequente aumento da taxa de diagnóstico em contexto pré-natal, o que está em consonância com os vários estudos publicados.