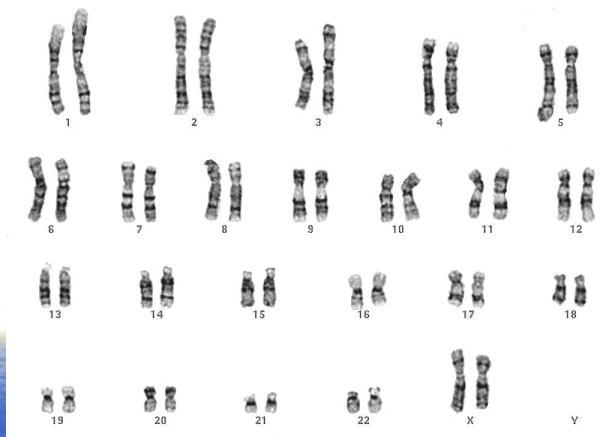


Μελέτη χρωμοσωμικών ανωμαλιών κατά τον προγεννητικό έλεγχο.

Κλασσική κυτταρογενετική ανάλυση vs array-CGH



Με τον όρο “προγεννητικός έλεγχος” ή “προγεννητική διάγνωση” αναφερόμαστε στο σύνολο των εξετάσεων που μπορούν ή πρέπει να γίνουν στη μητέρα ή στο έμβρυο πριν την γέννηση του για να διασφαλίσουν ότι αυτό θα είναι υγιές.

Screening εγκυμοσύνης
Εξειδικευμένο έλεγχο

Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

- Αλλαγές γονιδιώματος ορατές στο οπτικό μικροσκόπιο ή μικρότερες
- Νοσήματα με περίπλοκο φαινότυπο (σύνδρομα)
- Διανοητική καθυστέρηση με πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες
- Συχνότητα στο 1% των γεννήσεων
- Μεγάλες κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες

Χρωμοσωματικές Ανωμαλίες

A. Αριθμητικές (ανευπλοειδισμός)

Πολυσωμίες

Μονοσωμίες (κυρίως για το χρωμόσωμα X)

Τρισωμίες κυρίως σε ακροκεντρικά χρωμοσώματα (13, 18, 21, 22)

B. Δομικές

Μετάθεση χρωμοσωμάτων

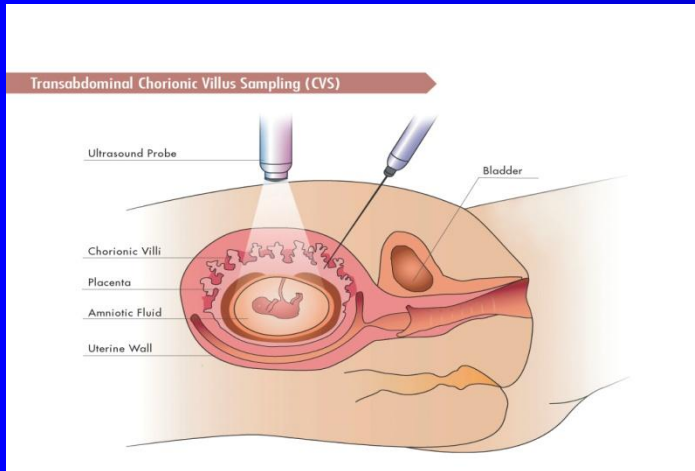
Δακτυλιοειδές χρωμόσωμα

Θραύσματα (marker)

Ελλιπή τμήματα χρωμοσωμάτων

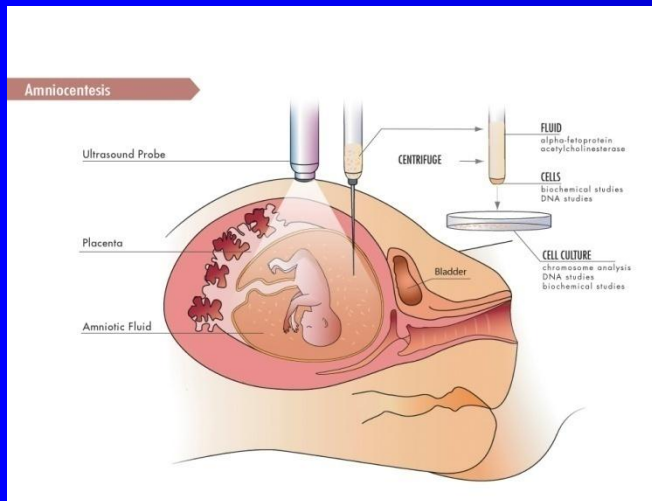
Διπλασιασμένα τμήματα χρωμοσωμάτων

Λήψη χοριακών λαχνών (CVS): >11 εβδομ.



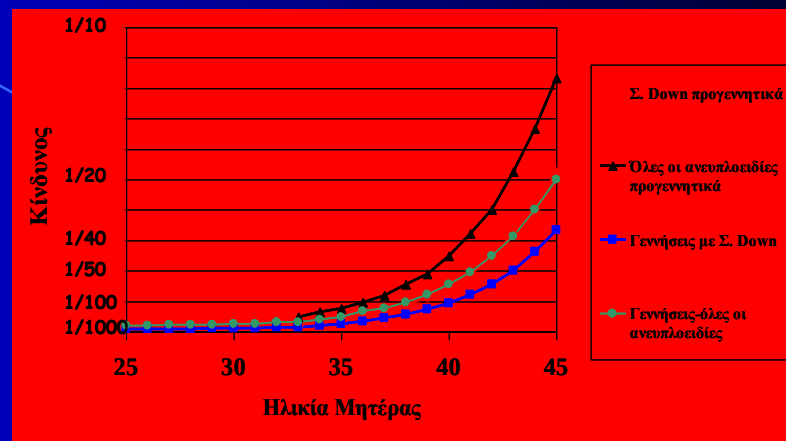
Σήμερα: η εκτίμηση του κινδύνου απόκτησης παιδιού με χρωμοσωματική ανωμαλία σε κάθε έγκυο αποτελεί πάγια πρακτική της σύγχρονης γυναικολογικής φροντίδας και στις περιπτώσεις όπου ο κίνδυνος είναι αυξημένος παρέχεται η δυνατότητα λήψης **χοριακών λαχνών** ή **αμνιοπαρακέντησης**

Λήψη Αμνιακού Υγρού (AF): >15 εβδομ.



Κύριες αιτίες ελέγχου:

- Αυξημένη ηλικία της εγκύου



- Αυξημένη αυχενική διαφάνεια



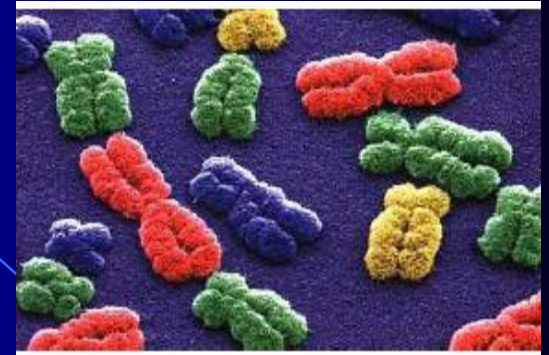
- Άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα
- Υψηλός κίνδυνος από το βιοχημικό έλεγχο
- Γέννηση προηγούμενου παιδιού με χρωμοσωματική ανωμαλία
- Γονέας φορέας χρωμοσωματικής ανωμαλίας

Τεχνικές κυτταρογενετικής (Μοριακής Κυτταρογενετικής)

- Κλασσικός καρυότυπος
- FISH (Fluorescent in-situ Hybridization)
- Άμνιο-PCR (Polymerase Chain Reaction)
- NIPT (Non Invasive Prenatal test)
- Array-CGH (Comparative Genomic Hybridization)

Κλασσικός Καρυότυπος

- Κυτταροκαλλιέργεια
 - Ζωντανά κύτταρα σε μίτωση
- Χρώση χρωμοσωμάτων (ζώνες)
 - G, Q, C, R
- Διακριτική ικανότητα: 5-10 Mb
- Μη δυνατή η αυτοματοποίηση



Εμβρυικός Καρυότυπος από Χοριακές Λάχνες (CVS)

Εξεταζόμενος ιστός: κύτταρα τροφοβλάστης

Μέθοδος:

- CVS-PCR σε 24-48 ώρες για τις πιο συχνές ανευπλοειδίες 13, 18, 21, X και Y
- Καλλιέργεια κυττάρων τροφοβλάστης για πλήρη καρυότυπο (15-20 ημέρες)

Εμβρυικός Καρυότυπος από Αμνιακό υγρό

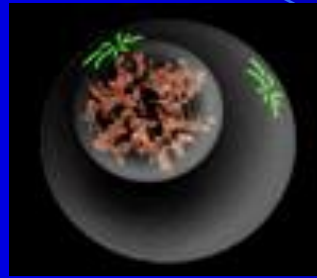
Εξεταζόμενος ιστός: κύτταρα από το ΑF που προέρχονται από διάφορους ιστούς του εμβρύου (ουροποιητικό, κτλ.)

Μέθοδος:

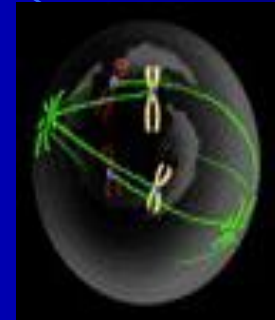
- AMNIO-PCR σε 24-48 ώρες για τις πιο συχνές Ανευπλοειδίες 13, 18, 21, X και Y
- Καλλιέργεια κυττάρων ΑF για πλήρη καρυότυπο (15-20 ημέρες)



INTERFASE



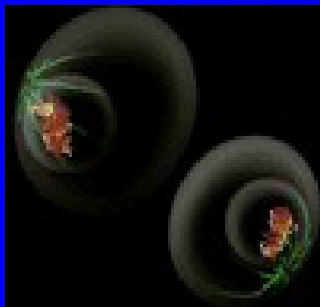
PROFASE



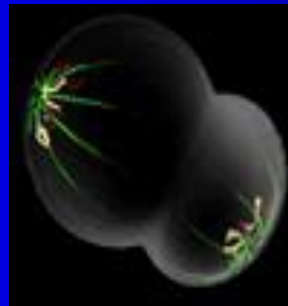
PROMETAFASE



METAFASE



CITOCINESI

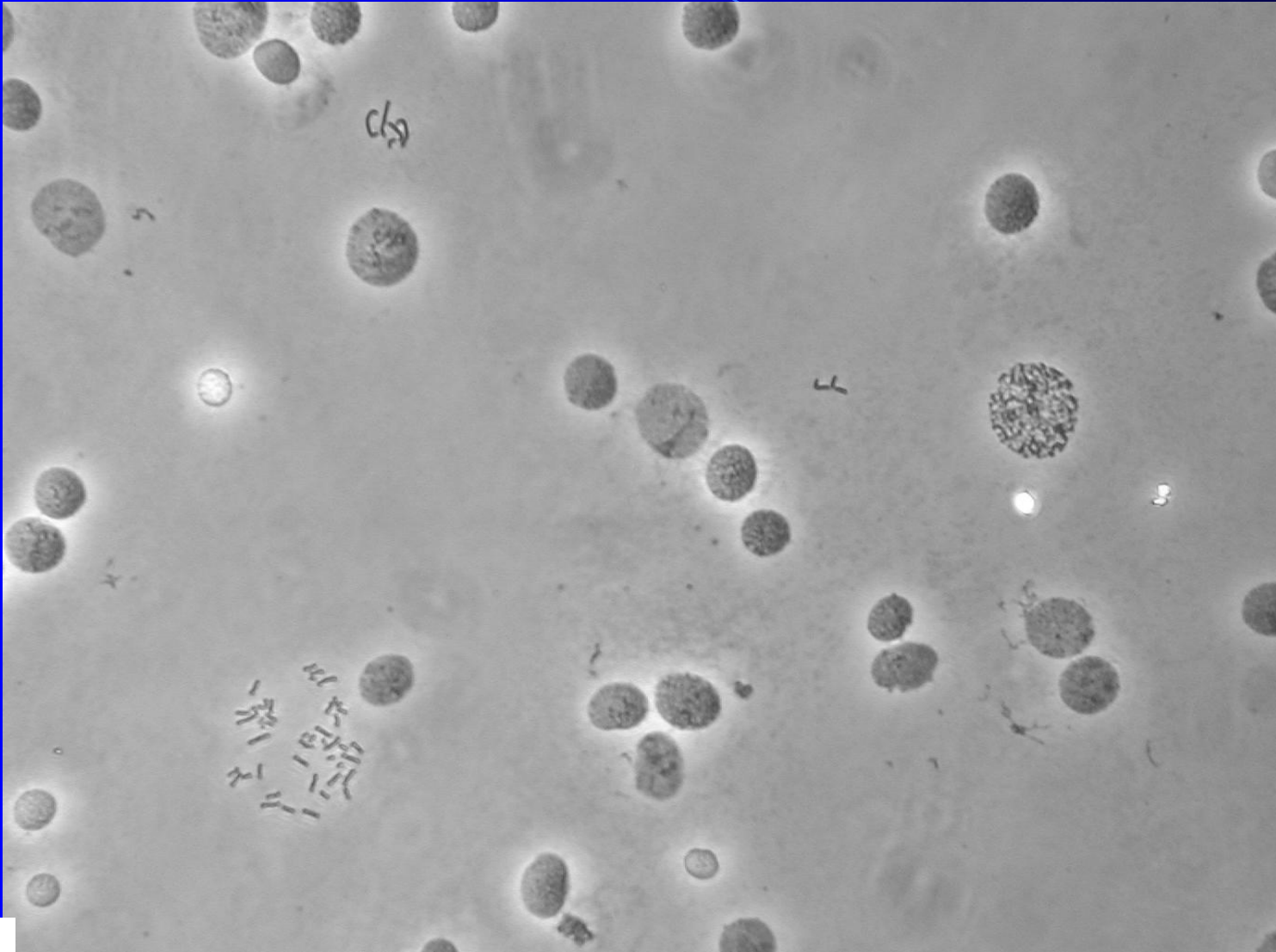


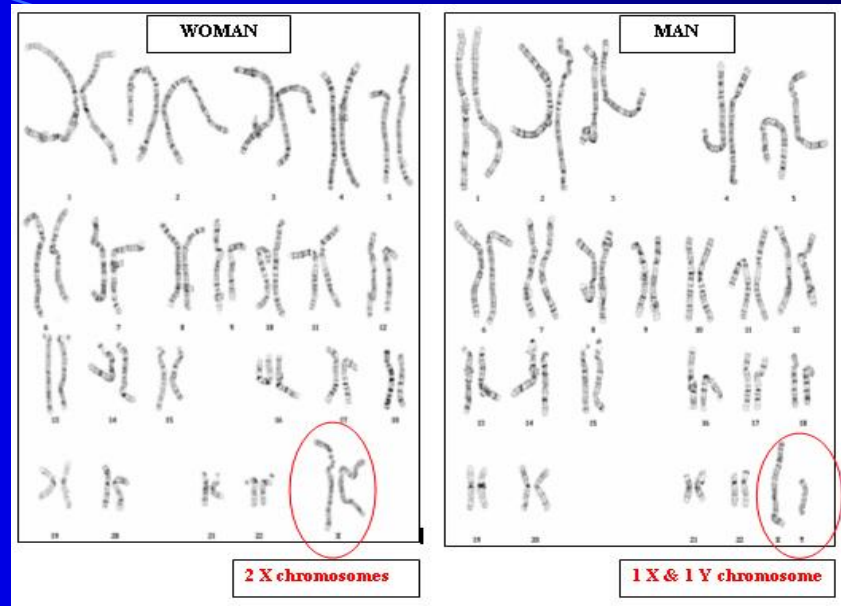
TELOFASE



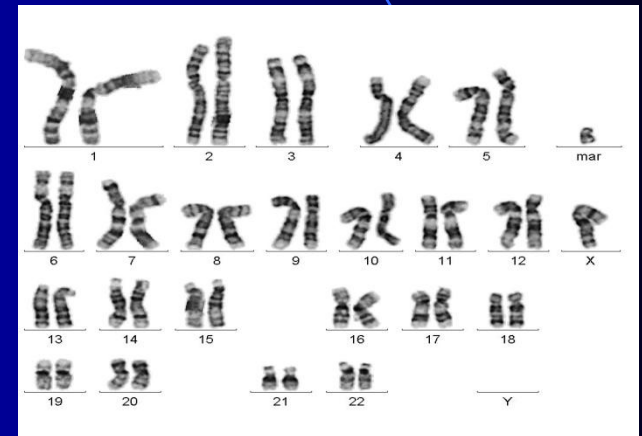
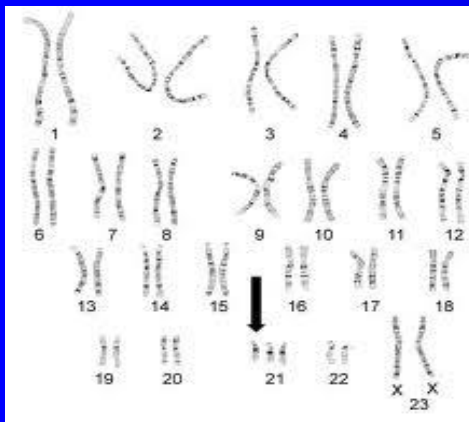
ANAFASE

Οπτικό μικροσκόπιο





T21



Κλασσική Κυτταρογενετική Ανάλυση

Πλεονεκτήματα:

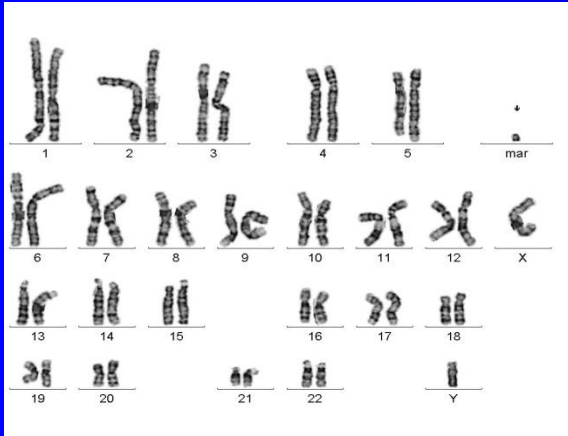
- Ανάλυση **ολόκληρου του γονιδιώματος**
- Ανίχνευση **μη ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών**
- Ανίχνευση **ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών**

Μειονεκτήματα:

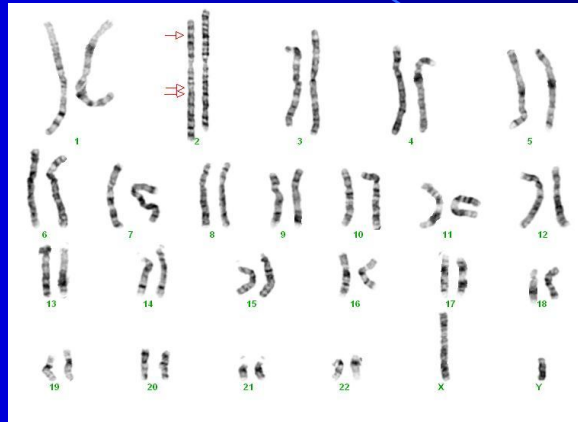
- Αποτυχία ανάπτυξης της καλλιέργειας *in vitro* <1%.
- Ανάπτυξη στην καλλιέργεια **κυττάρων μητρικής προέλευσης (CCM)**
- Ψευδομωσαϊκισμός** (ανωμαλίες *in vitro* ή προερχόμενες από εξωεμβρυικούς ιστούς)
- Ανίχνευση μη ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών **> 5-10 Mb**

Διλήμματα στην κλασική κυτταρογενετική

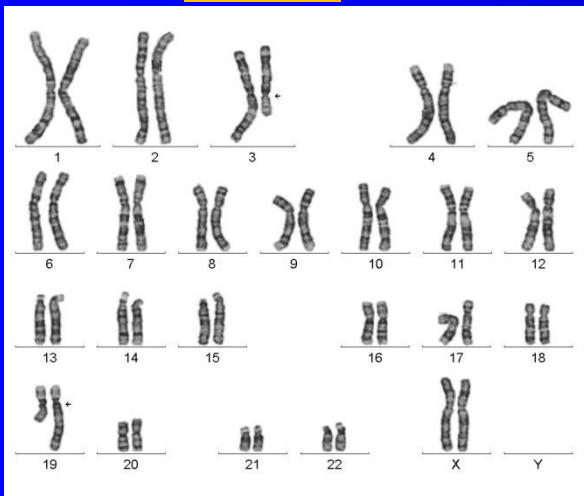
mar



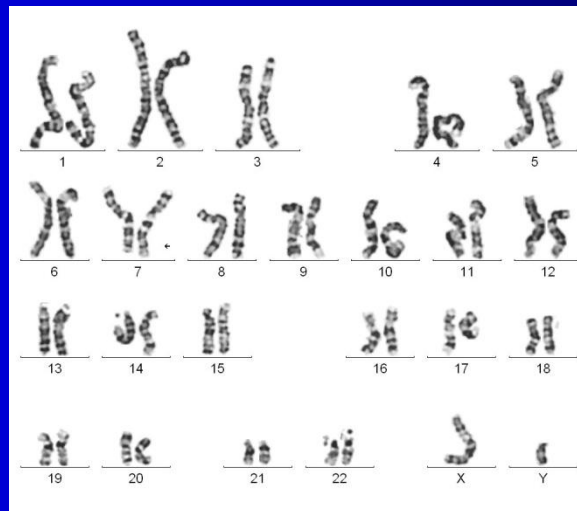
inv



t(3;19)



der((7),t(7;21)(q36.2;q22.13))



Κλασικός καρυότυπος (resolution: 5-10 Mb)

FISH Fluorescent In Situ Hybridization or MLPA

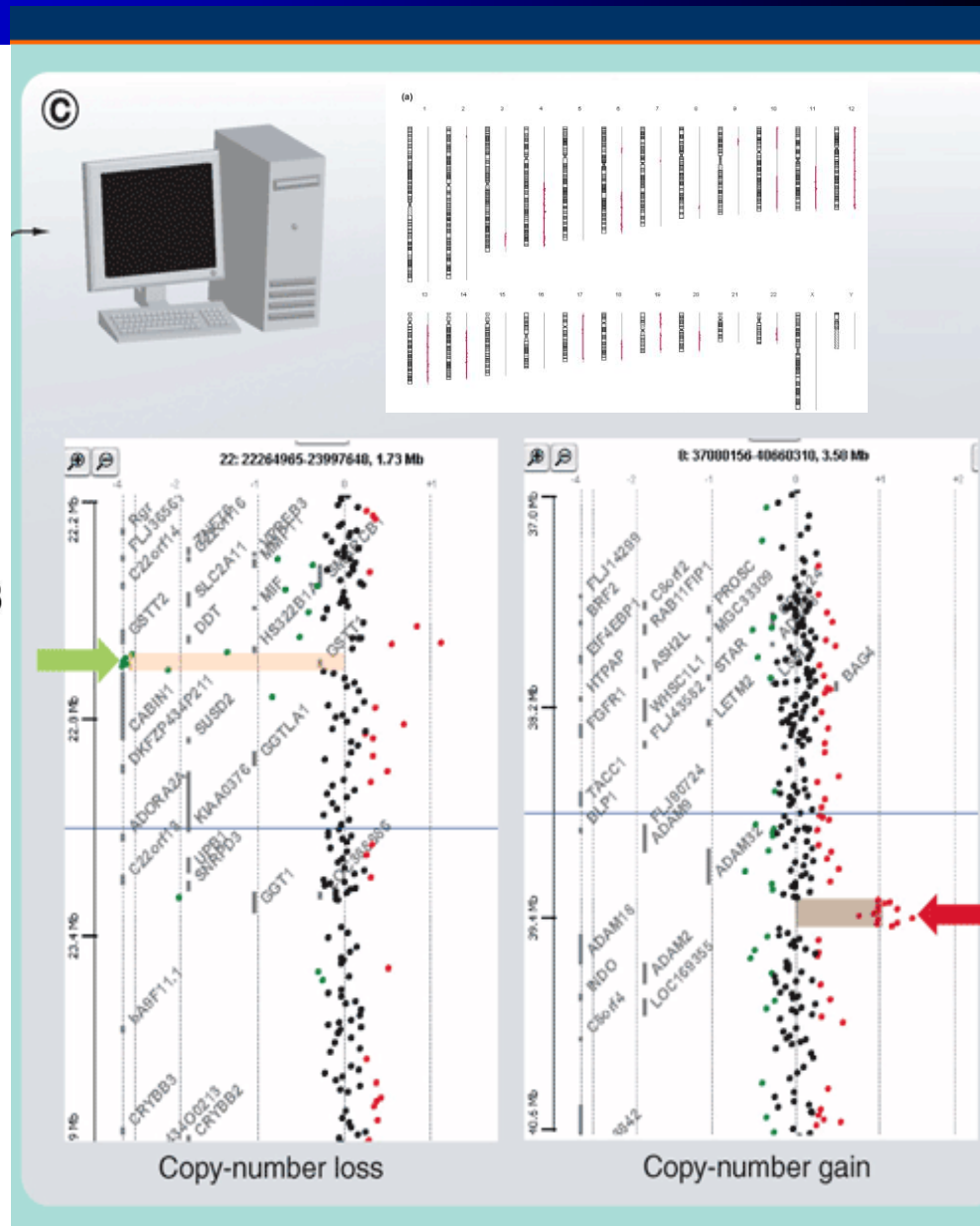
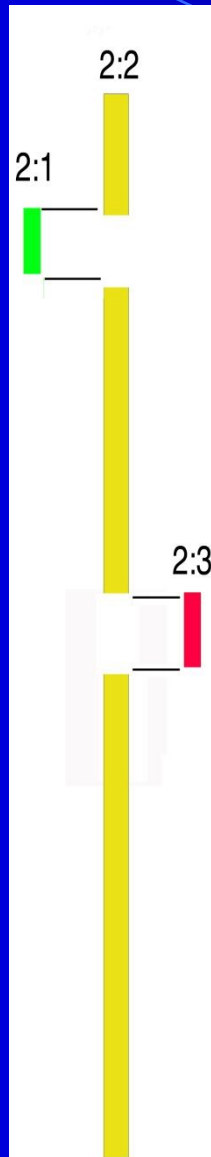
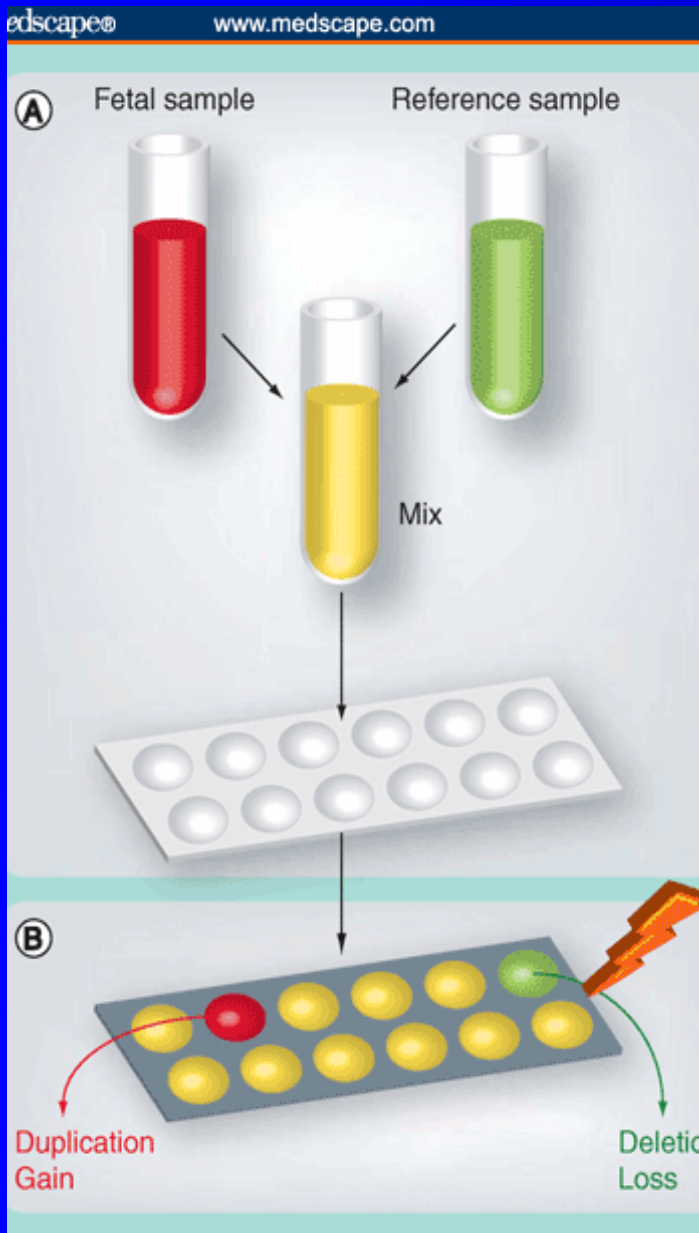
Targeted investigation of selected
loci in cytogenetic cell preparations

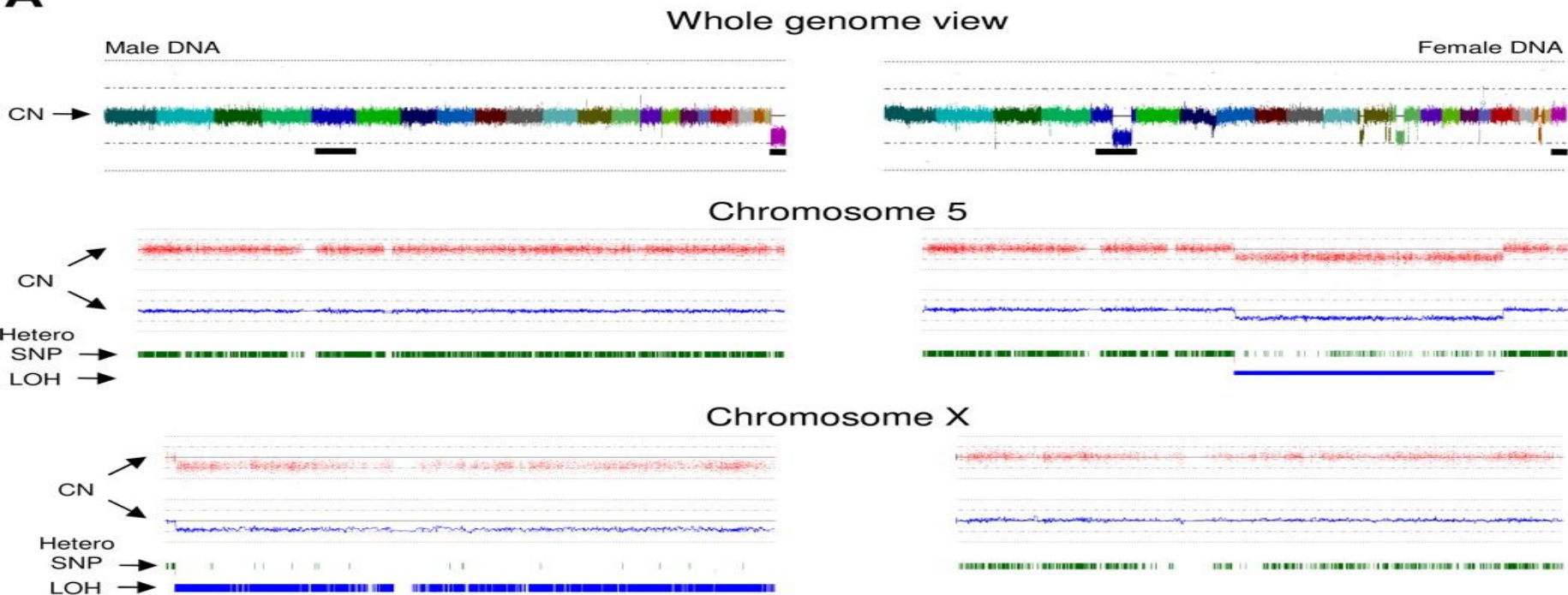
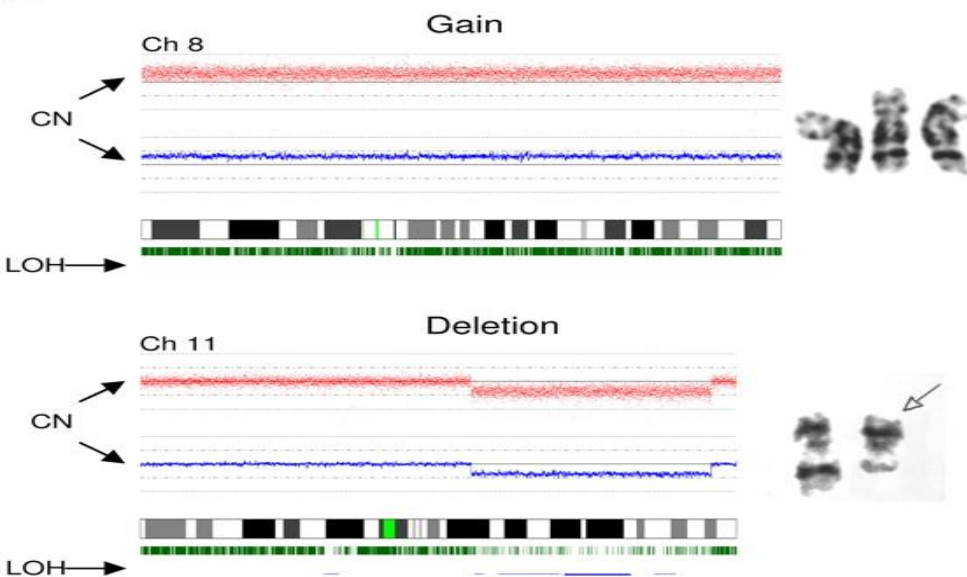
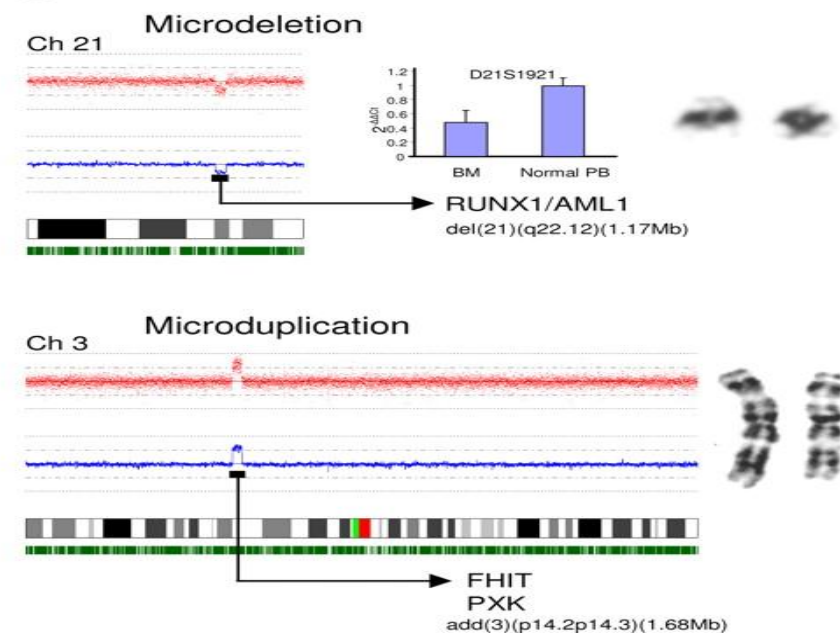
Whole-genome array

Ίδια προσέγγιση με την Κλασσική
Κυτταρογενετική :
Ανάλυση όλου του γονιδιώματος
με ευκρίνεια
από 100 kb μέχρι μερικές εκατοντάδες kb
Μοριακός Καρύοτυπος



Array-CGH



A**B****C**

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,*}

Chromosomal microarray (CMA) is increasingly utilized for genetic testing of individuals with unexplained developmental delay/intellectual disability (DD/ID), autism spectrum disorders (ASD), or multiple congenital anomalies (MCA). Performing CMA and G-banded karyotyping on every patient substantially increases the total cost of genetic testing. The International Standard Cytogenomic Array (ISCA) Consortium held two international workshops and conducted a literature review of 33 studies, including 21,698 patients tested by CMA. We provide an evidence-based summary of clinical cytogenetic testing comparing CMA to G-banded karyotyping with respect to technical advantages and limitations, diagnostic yield for various types of chromosomal aberrations, and issues that affect test interpretation. CMA offers a much higher diagnostic yield (15%–20%) for genetic testing of individuals with unexplained DD/ID, ASD, or MCA than a G-banded karyotype (~3%, excluding Down syndrome and other recognizable chromosomal syndromes), primarily because of its higher sensitivity for submicroscopic deletions and duplications. Truly balanced rearrangements and low-level mosaicism are generally not detectable by arrays, but these are relatively infrequent causes of abnormal phenotypes in this population (<1%). Available evidence strongly supports the use of CMA in place of G-banded karyotyping as the first-tier cytogenetic diagnostic test for patients with DD/ID, ASD, or MCA. G-banded karyotype analysis should be reserved for patients with obvious chromosomal syndromes (e.g., Down syndrome), a family history of chromosomal rearrangement, or a history of multiple miscarriages.

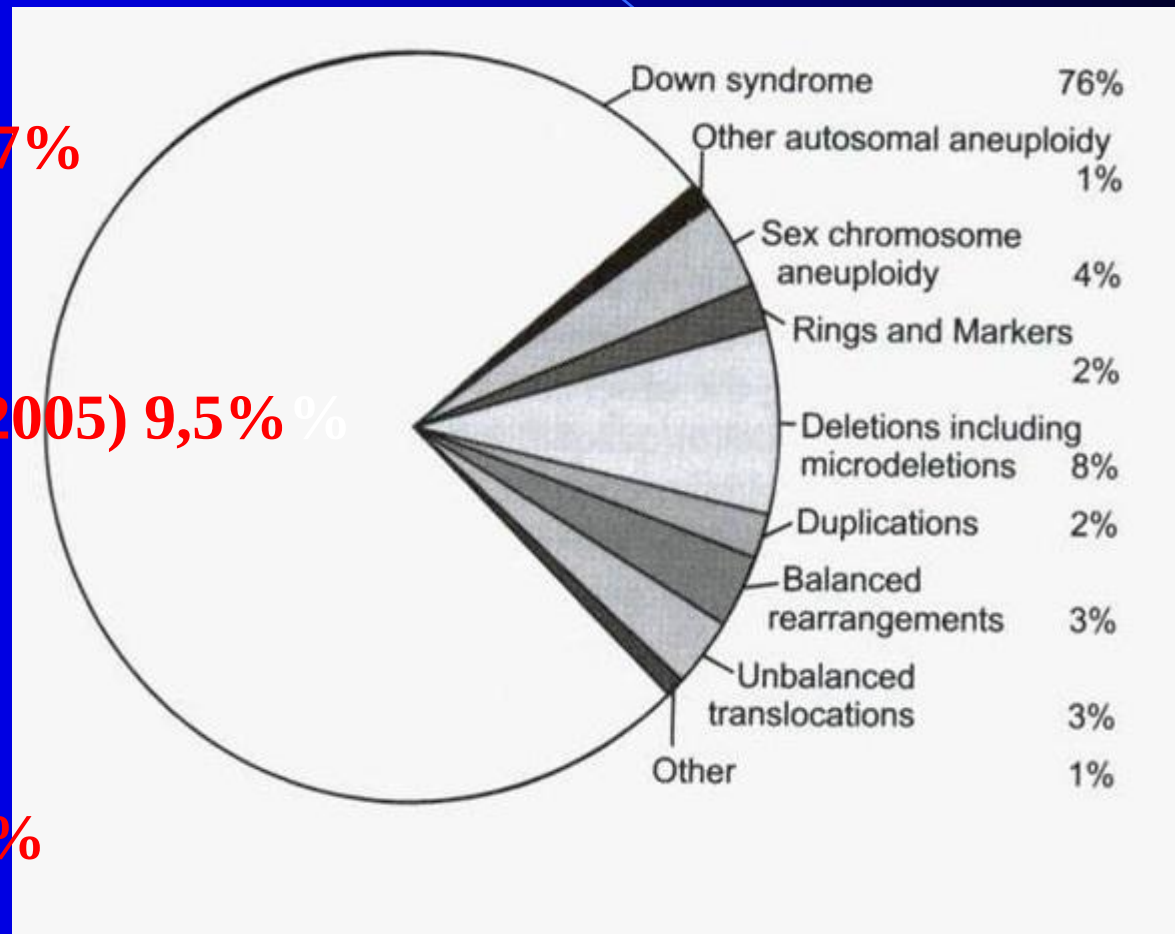
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ MR

THARAPEL (1977) 6.7%

VAN KARNEBEEK (2005) 9,5% %

RAUCH (2006) 16%

MILLER (2010) 15-20%



**Γνωστά σύνδρομα που οφείλονται σε ελλείμματα ή διπλασιασμούς
περιοχών μικρότερων από το μέγεθος που διακρίνεται με τον
κλασικό καρυότυπο (<5.000.000 ζ.β.)**

DiGeorge syndrome 22q11

DiGeorge region 2, 10p15

Williams syndrome

Prader-Willi / Angelman

Cri du Chat syndrome

Langer-Giedion syndrome, 8q

Miller-Dieker syndrome, 17p

Smith-Magenis syndrome

Wagr syndrome

Wolf-Hirschhorn syndrome

1p36 deletion syndrome

3q29 microdeletion

9q22.3 microdeletion

15q24 deletion syndrome

17q21 microdeletion

22q13 / Phelan-Mcdermid

MECP2 / Xq28 duplication

NF1 microdeletion syndrome

Sotos syndrome, 5q35.3

Rubinstein-Taybi syndrome

2p16 microdeletion



Μοριακός Καρυότυπος (aCGH)

Ο μοριακός καρυότυπος είναι μια μέθοδος που εκτός των μεγάλων ανευπλοειδιών (π.χ. σ. Down) δύναται να ανιχνεύσει ελλείμματα/διπλασιασμούς (CNVs) μεγέθους >2.000 ζ.β. σε όλο το γονιδίωμα (όλα τα χρωμοσώματα) ταυτόχρονα

- **Χαρακτηρισμένες περιοχές** όπου ελλείμματα/διπλασιασμοί (CNVs) οδηγούν στην ανάπτυξη γνωστού συνδρόμου (22q11.2: σ. DiGeorge/VCFS)
- **Χαρακτηρισμένες περιοχές** όπου CNVs αποτελούν πολυμορφισμούς χωρίς κλινική σημασία
- Περιοχές όπου CNVs **δεν έχουν καταγραφεί προηγουμένως** στη διεθνή βιβλιογραφία και τις βάσεις δεδομένων

α) **αγνώστου κλινικής σημασίας**

β) η **συσχέτιση με κλινικό φαινότυπο** μπορεί να γίνει με βάση την **περιεκτικότητα σε λειτουργικές περιοχές του DNA**

RESEARCH LETTER

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics PART A

Deletion 2q31.2-q31.3 in a 4-Year-Old Girl With Microcephaly and Severe Mental Retardation

Emmanouil Manolakos,^{1,*} Annalisa Vetro,² Konstantinos Kefalas,¹ Loretta Thomaidis,³ Georgios Aperis,⁴ Sotirios Sotiriou,⁵ George Kitsos,⁶ Martina Merkias,⁷ Stavros Sifakis,⁸ Ioannis Papoulidis,⁹ Thomas Liehr,⁷ Orsetta Zuffardi,² and Michael B. Petersen¹⁰

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 7: 953-957, 2014

Proximal 10q duplication in a child with severe central hypotonia characterized by array-comparative genomic hybridization: A case report and review of the literature

EMMANOUIL MANOLAKOS¹, ANNALISA VETRO², ANTONIOS GARAS³, LORETTA THOMAIDIS⁴, KONSTANTINOS KEFALAS⁵, GEORGE KITSOS⁶, MONIKA ZIEGLER⁷, THOMAS LIEHR⁷, ORSETTA ZUFFARDI² and IOANNIS PAPOULIDIS¹

Manolakos et al. *Molecular Cytogenetics* 2010, **3**:22
<http://www.molecularcytogenetics.org/content/3/1/22>



MOLECULAR
CYTOGENETICS

RESEARCH

Open Access

The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay

Emmanouil Manolakos^{1,11*}, Annalisa Vetro², Konstantinos Kefalas¹, Stamati-Maria Rapti¹, Eirini Louizou¹, Antonios Garas³, George Kitsos⁴, Lefteris Vasileiadis⁵, Panagiota Tsoplou¹, Makarios Eleftheriades⁶, Panagiotis Peitsidis⁷, Sandro Orru⁸, Thomas Liehr⁹, Michael B Petersen¹⁰, Loretta Thomaidis¹¹

Original Article

Cytogenetic and
Genome Research

Cytogenet Genome Res 2014;142:227-238
DOI: 10.1159/000361001

Accepted: February 13, 2014
by M. Schmid
Published online: April 9, 2014

An Interstitial 4q31.21q31.22 Microdeletion Associated with Developmental Delay: Case Report and Literature Review

Angeliki-Maria Vlaikou^a, Emmanouil Manolakos^{d,f}, Dimitrios Noutsopoulos^{a,b}, Georgios Markopoulos^{a,c}, Thomas Liehr^h, Annalisa Vetro^f, Monika Ziegler^h, Anja Weise^h, Katharina Kreskowski^h, Ioannis Papoulidis^d, Loretta Thomaidis^e, Maria Syrrou^a

Molecular Cytogenetics

BioMed Central

Case report

Open Access

Detailed molecular and clinical investigation of a child with a partial deletion of chromosome 11 (Jacobsen syndrome)

Emmanouil Manolakos^{*1,2}, Sandro Orru², Rosita Neroutsou¹, Konstantinos Kefalas¹, Eirini Louizou¹, Ioannis Papoulidis³, Loretta Thomaidis⁴, Panagiotis Peitsidis⁵, Sotirios Sotiriou⁶, George Kitsos⁷, Panagiota Tsoplou¹, Michael B Petersen⁸ and Aikaterini Metaxotou¹

Meta Gene 2 (2014) 274-282



Contents lists available at ScienceDirect
Meta Gene



De novo 393 kb microdeletion of 7p11.2 characterized by aCGH in a boy with psychomotor retardation and dysmorphic features



Konstantinos Varvagiannis^a, Ioannis Papoulidis^b, Theodora Koromila^c, Konstantinos Kefalas^d, Monika Ziegler^e, Thomas Liehr^e, Michael B. Petersen^a, Yolanda Gyftodimou^a, Emmanouil Manolakos^{b,f,*}

RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

Common Structural Features Characterize Interstitial Intrachromosomal Xp and 18q Triplications

Roberto Giorda,^{1,*} Silvana Beri,¹ M. Clara Bonaglia,¹ Luigina Spaccini,² Barbara Scelsa,² Emmanouil Manolakos,³ Erika Della Mina,⁴ Roberto Ciccone,⁴ and Orsetta Zuffardi^{4,5}

Μοριακή Κυτταρογενετική Ανάλυση (Array-CGH)

Πλεονεκτήματα:

Ανάλυση **ολόκληρου του γονιδιώματος** σε ένα πείραμα

Ανίχνευση **μη ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών < 1Mb**

Υψηλή **ειδικότητα και ευαισθησία**

Ταχύτητα

Μειονεκτήματα:

Μη ανίχνευση ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών **πχ. μεταθέσεις, αναστροφές.**

Μωσαϊκισμούς < 30%

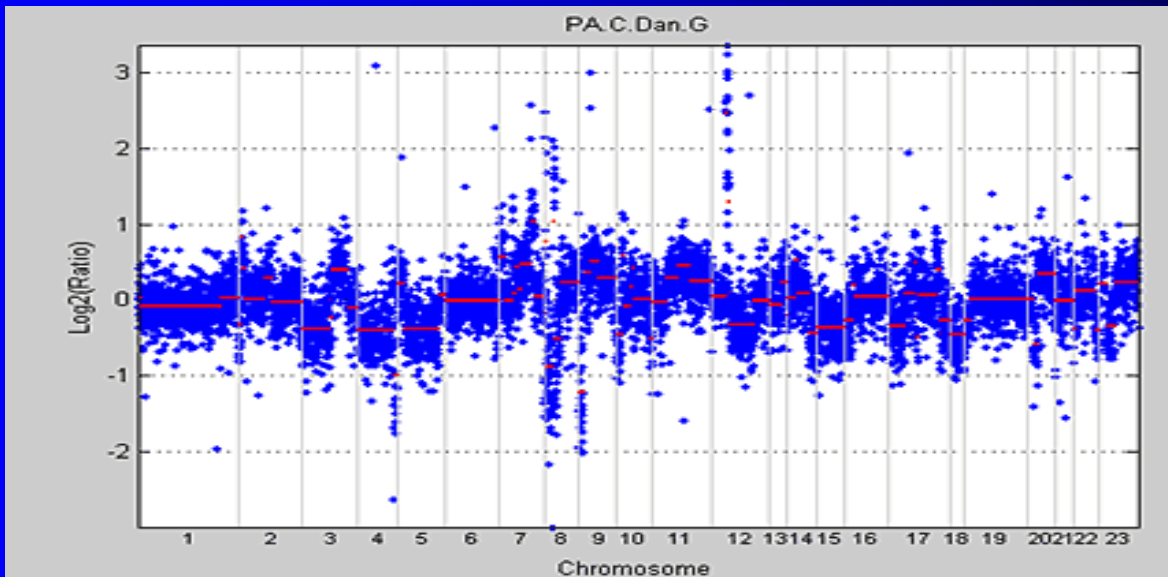
Υψηλό κόστος?



Μοριακός Καρυότυπος στον προγεννητικό έλεγχο

Ο μοριακός καρυότυπος είναι απαραίτητος σε περιπτώσεις:

- Σημαντικές υπερηχογραφικές ανωμαλίες ή πολλαπλά soft markers
- Όχι φυσιολογικά (ή ασαφή) κυτταρογενετικά ευρήματα (χρωμοσώματα δείκτες και de novo ισοζυγισμένες χρωμοσωματικές αναδιατάξεις)



Είναι ο Κλασικός Καρυότυπος ακόμα απαραίτητος;

- **1-3% επιπλέον διάγνωση** από τον καρυότυπο (screening) (Shaffer et al., 2008; Coppinger et al., 2009; Fiorentino et al., 2011; Armagol et al., 2012; Lee et al., 2012, Papoulidis, Manolakos et al 2015)
- **5-10% επιπλέον διάγνωση** σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο και υπερηχογραφικά ευρήματα (Kleeman et al., 2009; Van den Veyver et al., 2009; Shaffer et al., 2012; Brady et al., 2013; Ahn et al., 2014; Callaway et al., 2014; de Wit et al., 2014)
- **3.1% επιπλέον διάγνωση** σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο και NT >3,5 mm (de Wit et al., 2014), ενώ σε 215 έμβρυα με NT>2mm δεν βρέθηκαν CNV κλινικά σημαντικά. Σε αντίθεση βρέθηκαν **VOUS 1.4%**.

- Η ανάλυση δεν ανιχνεύει τριπλοειδίες όπως 69XXX, τετραπλοειδίες όπως 92XXXX και 92XXYY, φορείς ισοζυγισμένης μετατόπισης και μωσαϊκισμούς κάτω του 30%
- CNVs αγνώστου κλινικής σημασίας, (VOUS 1-3% screening)

Comparative performance of aCGH and conventional cytogenetics according to indication for invasive prenatal testing

	Total	Pathogenic results				VOUS			
		aCGH+/cyto+	aCGH+/cyto-	Relative increase	Additional yield	VOUS	Relative increase (%)	Additional yield	
ALL INDICATIONS	1763	110	15	+14%	0.9%	13	+12%	0.7%	
Fetal structural defects	151	8*	2	+25%	1.3%	1	+12%	0.7%	
Increased NT	198	39	1	+3%	0.5%	2	+5%	1.0%	
Positive first-trimester screening	56	6	1	+17%	1.8%	0	-	-	
Positive second-trimester screening	201	16*	1	+6%	0.5%	1	+6%	0.5%	
Second-trimester sonographic markers	336	14	5	+36%	1.5%	2	+9%	0.6%	
Advanced maternal age	593	18	4	+22%	0.7%	4	+22%	0.7%	
Previous history	100	9	1	+11%	1.0%	1	+11%	1.0	
Anxiety / request	125	0	0	-	-	2	N/A	1.6%	

**Επί του παρόντος, τουλάχιστον στην Ευρώπη, ο μοριακός καρυότυπος δεν
χρησιμοποιείται συστηματικά
σε όλα τα περιστατικά που ζητείται προγεννητικά έλεγχος καρυοτύπου**

Αυτό οφείλεται στα εξής:

- 1) **Δυσκολία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων** (π.χ. απουσία υπερηχογραφικών ευρημάτων)
- 2) **Υψηλό κόστος?** (σε πολλές περιπτώσεις πρέπει να εξετάσουμε και τους γονείς)
- 3) **Έλλειψη άρτια-εκπαιδευμένων γενετιστών**, με εμπειρία στην ανάλυση των δεδομένων ειδικά σε προγεννητικό επίπεδο
- 4) **Έλλειψη εθνικών κατευθυντήριων γραμμών** στην πλειονότητα των ευρωπαϊκών χωρών με αποτέλεσμα την ανομοιογενή κατάσταση μερικές φορές ακόμη και εντός της ίδιας χώρας

Σημαντικά ερωτήματα/προβληματισμοί

- Στοχευμένη ή όχι στοχευμένη πλατφόρμα;
- Ποιο το αναλυτικό επίπεδο της εξέτασης;
- Τι πρέπει να αναφέρουμε και τι όχι;
- Πως χειριζόμαστε CNVs αγνώστου κλινικής σημασίας;
- Η ανάλυση στους γονείς πότε γίνεται;



Η ερμηνεία των CNVs κατά τον προγεννητικό έλεγχο

Database of Genomic Variants

<http://projects.tcag.ca/variation>

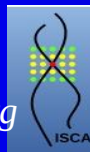


DECIPHER v4.1

<http://decipher.sanger.ac.uk>



<http://www.ECARUCA.net>



<https://www.iscaconsortium.org>

- Η αυξανόμενη ποσότητα των δεδομένων που συλλέγονται από αυτούς τους πόρους, θα επιτρέψει στο εγγύς μέλλον μια πολύ πιο εύκολη συσχέτιση μεταξύ ορισμένων CNV και μια πιθανή παθολόγο κατάσταση του εμβρύου

DATABASE of HUMAN CNVs
based on build 36 (hg18)

A tool to compare CNVs identified in MR patients

hosted by IRCCS OASI Maria SS. Troina

Total CNVs :	14825
Nº of patients :	3154
Causative CNVs:	1341

Μεταγεννητικά: Κλινική εξέταση του παιδιού – Γνωστός φαινότυπος

Προγεννητικά: ο φαινότυπος περιορίζεται σε αυτό που είναι ορατό με τον υπέρηχο, αλλά και η παρουσία υπερηχογραφικής ανωμαλίας, μπορεί να είναι μη-ειδική

Μπορεί να είναι δύσκολο να διακρίνουμε τη σχέση μεταξύ φαινοτύπου του εμβρύου και της λειτουργίας των γονιδίων μέσα στο CNV

Array VS Κλασσικό καρυότυπο στον προγεννητικό έλεγχο

- Τι μας προσφέρει το Array? Τι περισσότερο, τι λιγότερο, ποιες είναι οι διαφορές και με ποιον τρόπο πρέπει να χρησιμοποιηθεί?
- Ποιες είναι οι προϋποθέσεις για να επιλέξουμε το Array σαν **first step** (δηλ. σε όλες τις DP) ανεξάρτητα εάν υπάρχει αυξημένη ή όχι πιθανότητα για χρωμοσωμικές ανωμαλίες αντικαθιστώντας τον κλασσικό καρυότυπο ή μόνο σε αυτές με αυξημένο κίνδυνο **second step?**
- (Τεχνικές που πρέπει να εφαρμοστούν παράλληλα για λίγο χρόνο ακόμα μέχρι να εξακριβωθούν τα πλεονεκτήματα/μειονεκτήματα).*

Σημερινές θέσεις

- συντηρητική
- ενδιάμεση
- προχωρημένη



Οδηγίες για την χρήση των array-CGH στον προγεννητικό έλεγχο (E.C.A.)



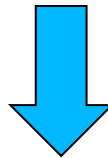
- **Δύο ή περισσότερες** υπερηχογραφικές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένου του IUGR
 - Γονείς φορείς χρωμοσωμικής ανακατάταξης
 - Προηγούμενο παιδί πάσχων από χρωμοσωμική ανωμαλία
- Χαρακτηρισμός μιας δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας που έχει βρεθεί προηγουμένως με τον κλασσικό καρυότυπο

Original Article

Routine use of Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) as standard approach for prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. Clinical experience of 1,763 prenatal cases[†]

Ioannis Papoulidis^{1,*}, Alexandros Sotiriadis², Elisavet Siomou¹, Elena Papageorgiou¹, Makarios Eleftheriades³, Vasilios Papadopoulos⁴, Eirini Oikonomidou⁵, Sandro Orru⁶, Emmanouil Manolakos¹ and Apostolos Athanasiadis⁷

-Δεν υπάρχει αύξηση των VOUS σε σχέση με την κλασσική κυτταρογενετική
-- Από την μελέτη προέκυψε ότι: σε 16 από 1763 κυήσεις **χαμηλού κινδύνου (0.9%)** και σε 7 από 120 κυήσεις **υψηλού κινδύνου (5.8%)**, το array ανίχνευσε υποmikροσκοπικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που θα είχαν **διαφύγει** χρησιμοποιώντας μόνο τον κλασσικό καρυότυπο



ΕΞΕΤΑΣΗ 1^{ου} ΕΠΙΠΕΔΟΥ

-Μεγαλύτερη ανάλυση

- Λιγότερος χρόνος (μείωση άγχους, δυνατότητα γρήγορης διακοπής)

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)

December 2013

SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine)

- 1) Σε κυήσεις με **υπερηχογραφικά ευρήματα** (υψηλού κινδύνου), συνιστάται η χρήση του μοριακού καρυοτύπου **σαν πρώτο τεστ** σε αντικατάσταση του κλασσικού καρυοτύπου;
- 2) Ο μοριακός καρυότυπος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και **σε κυήσεις χαμηλού κινδύνου** δηλ. χωρίς υπερηχογραφικά ευρήματα;
- 3) Η χρήση του μοριακού καρυοτύπου δεν πρέπει να περιορισθεί σε κυήσεις που έχουν σαν αιτία παραπομπής την αυξημένη μητρική ηλικία (>35 χρόνια), **αντίθετα θα πρέπει να προταθεί σε όλες τις εγκύους που υποβάλλονται σε επεμβατικό έλεγχο**, διότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες που ανιχνεύονται με αυτή την τεχνική δεν συνδέονται απαραίτητα με την αυξημένη ηλικία της εγκύου.

Υπογραμμίζει:

- υπάρχουν πλέον αρκετά επιστημονικά δεδομένα που αποδεικνύουν την **μεγαλύτερη ευαισθησία** του μοριακού καρυοτύπου σε σχέση με τον κλασσικό καρυότυπο στον προγεννητικό έλεγχο (ειδικά σε έμβρυα με υπερηχογραφικές ανωμαλίες) και είναι πλέον **αναγκαίο**, να προτείνουμε τεστ που έχουν μεγαλύτερη ανάλυση.
- **την ανάγκη Γενετικής συμβουλευτικής πριν και μετά το τεστ.**

Συμπεράσματα

- Ο Μοριακός καρυότυπος μπορεί να **αυξήσει το ποσοστό διαγνωστικών ευρημάτων στον προγεννητικό έλεγχο** ιδίως σε περιστατικά με περισσότερα από ένα υπερηχογραφικά ευρήματα. Δεν έχουμε ακόμα τελικά δεδομένα: ποσοστό ευρημάτων με array / μεμονωμένες υπερηχογραφικές ανωμαλίες.
- Αυτή την στιγμή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την χρησιμότητα του array-CGH σε έμβρυα με **μοναδικό εύρημα την αυξημένη NT** και με καρυότυπο φυσιολογικό. Η ανάλυση CMA πρέπει να προτείνεται σίγουρα όταν η NT είναι μεγαλύτερη $>3,5$ mm.

Η πολυπλοκότητα της ανάλυσης CMA προγεννητικά, η ερμηνεία και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων δικαιολογεί μια **προσεκτική και επιφυλακτική χρήση**. Η ενσωμάτωσή της στην προγεννητική διάγνωση πρέπει να γίνεται **μόνο** σε κέντρα με τεκμηριωμένη εμπειρία, στα οποία λειτουργεί μια διεπιστημονική ομάδα (**κλινικός γενετιστής και εργαστηριακός γενετιστής**) με ειδίκευση στην προγεννητική διάγνωση



**Ευχαριστώ για την
προσοχή!**