

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# GENÉTICA DE LAS ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Dr. Osvaldo Flores Belkerbach**

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Septiembre 2022

# Malformaciones del SNC. Generalidades



## Fundamento

Las malformaciones del SNC constituyen la causa más frecuente de anomalías congénitas junto con las cardiopatías.

Constituyen un 10% del total de anomalías aisladas con prevalencia global 2-10:1000 RNV

Alta morbimortalidad asociada en periodo perinatal y pediátrico: epilepsia, discapacidad intelectual, autismo, parálisis cerebral, etc.

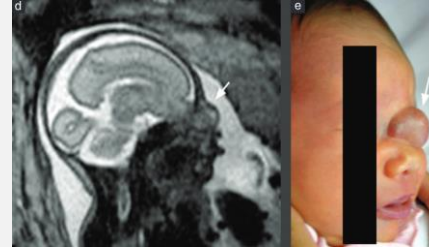
De las formas severas, menos del 50% nacen vivos, 36.45% fallecen dentro de los primeros 2 años. 62.79% de los sobrevivientes con discapacidad del desarrollo neurológico

- Myrianthopoulos NC. Epidemiology of central nervous system malformations. In Handbook of Clinical Neurology, Vinken PJ, Bruyn GW (eds). Elsevier: Amsterdam, 1977; 139–171
- Tan AG. Evaluation of prenatal central nervous system anomalies: obstetric management, fetal outcomes and chromosome abnormalities. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):210
- Chitty LS. The challenge of imaging the fetal central nervous system: an aid to prenatal diagnosis, management and prognosis. *Prenat Diagn*. 2009;29(4):301-302.

# Malformaciones del SNC: Rendimiento prenatal



**GUIDELINES**



**RNM fetal**

ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography

ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography

**Aumento progresivo del rendimiento en la pesquisa de malformaciones del SNC con el advenimiento de mejores equipos ecográficos con mayor resolución, mayor preparación técnica y el uso de RNM.**

Malinger G. Fetal cerebral magnetic resonance imaging, neurosonography and the brave new world of fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(6):679-680

Paladini D.. Accuracy of neurosonography and MRI in clinical management of fetuses referred with central nervous system abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(2):188-196. doi:10.1002/uog.13243

Boyd PA. The evolution of prenatal screening and diagnosis and its impact on an unselected population over an 18-year period. *BJOG.* 2012;119(9):1131-1140.

# Malformaciones del SNC

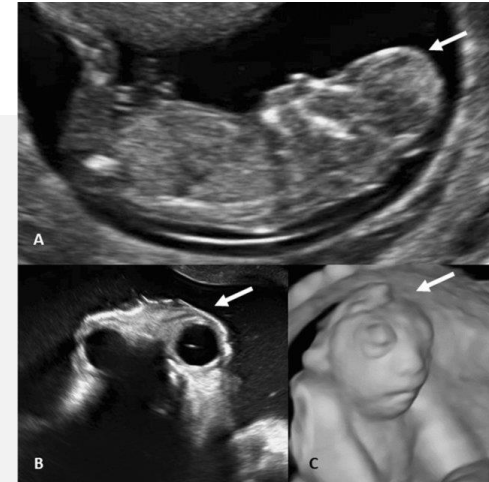
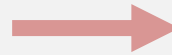
## Alta correlación pre-postnatal

Study	Year	Percentage
Carroll et al., [7]	2000	77
Yeo et al., [8]	2002	80
Szigeti et al., [9]	2007	65
Present study	2011	83

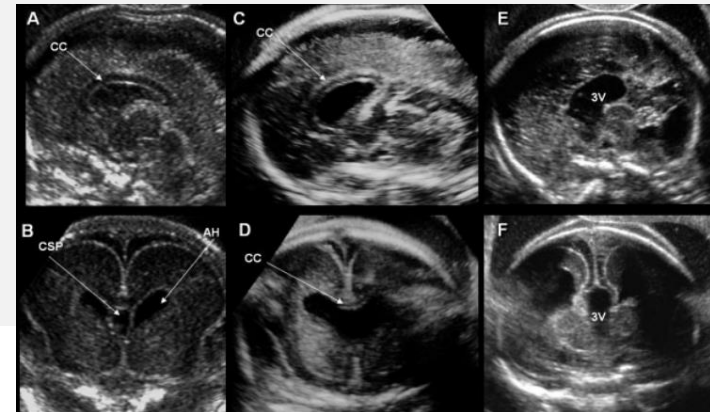
**[Table/Fig-8]:** Agreement between ultrasound and autopsy

# Malformaciones del SNC

Principales estructuras cerebrales son identificables al final del primer trimestre, lo que permite detección temprano.



Defectos del crecimiento y diferenciación no se diagnostican antes de las 20-22 semanas.



# Malformaciones del SNC



*El desarrollo del sistema nervioso central  
comprende un largo continuo y no se  
completa hasta los primeros años de vida*

# Malformaciones del SNC

**Table 1** Distributions of 488 CNS anomalies in 365 fetuses

Types of CNS anomalies	Isolated CNS anomaly		Multiple system anomalies (n, %)	Total (n, %)
	Single CNS anomaly (n, %)	Multiple CNS anomaly (n, %)		
Neural tube defect				
- Anencephaly	36 (7.38)	1 (0.20)	4 (0.82)	41 (8.40)
- Encephalocele	9 (1.84)	6 (1.23)	9 (1.84)	24 (4.92)
-Meningocele	1 (0.20)	-	-	1 (0.20)
-Myelomeningocele	1 (0.20)	9 (1.84)	8 (1.64)	18 (3.69)
-Spina bifida occulta	-	-	1 (0.20)	1 (0.20)
-Unclassified closed spina bifida	1 (0.20)	-	-	1 (0.20)
-Unclassified NTD	1 (0.20)	6 (1.23)	5 (1.02)	12 (2.46)
<b>Ventriculomegaly</b>	<b>29 (5.94)</b>	<b>24 (4.92)</b>	<b>61 (12.50)</b>	<b>114 (23.36)</b>
Holoprosencephaly	5 (1.02)	1 (0.20)	29 (5.94)	35 (7.17)
Microcephaly	-	2 (0.41)	12 (2.46)	14 (2.87)
Cysts				
- arachnoid cyst	4 (0.82)	-	3 (0.61)	7 (1.43)
- choroid plexus cyst	1 (0.20)	-	10 (2.05)	11 (2.25)
Cystic hygroma	-	8 (1.64)	10 (2.05)	60 (12.30)
Chiari Type II malformation	-	-	2 (0.41)	18 (3.69)
Dandy Walker malformation	4 (0.82)	1 (0.20)	17 (3.48)	22 (4.51)
Cerebellar disorder	-	5 (1.02)	14 (2.87)	19 (3.89)
Megacisterna magna	1 (0.20)	4 (0.82)	18 (3.69)	23 (4.71)
Agensis of corpus callosum	-	3 (0.61)	13 (2.66)	16 (3.28)
Other spinal malformations	4 (0.82)	1 (0.20)	24 (4.92)	29 (5.94)
Miscellaneous				
-sacroccygeal teratoma	4 (0.82)	-	1 (0.20)	5 (1.02)
-cerebral atrophy	-	-	2 (0.41)	2 (0.41)
-wide CSP	-	-	3 (0.61)	3 (0.61)
-absent CSP	-	3 (0.61)	5 (1.02)	8 (1.64)
-megalencephaly	-	-	1 (0.20)	1 (0.20)
-hydranencephaly	-	-	1 (0.20)	1 (0.20)
-intracranial haemorrhage	-	1 (0.20)	-	1 (0.20)
- intracranial tumour	1 (0.20)	-	-	1 (0.20)



# Malformaciones prenatales del SNC



Nuevas variantes son descubiertas cada día, en **especial** aquellas que involucran el SNC

El **asesoramiento** sobre las causas, los síndromes asociados, la predicción del pronóstico y función, las convulsiones, el riesgo de recurrencia es complejo

**Obstetras generales**

**MMF**

**Genetistas**

**Neurólogos**

**EQUIPO  
MULTIDISCIPLINARIO**

**Radiólogos  
perinatales**

**Profesionales de la  
esfera psicosocial**

**Pediatras/neonatólogos**

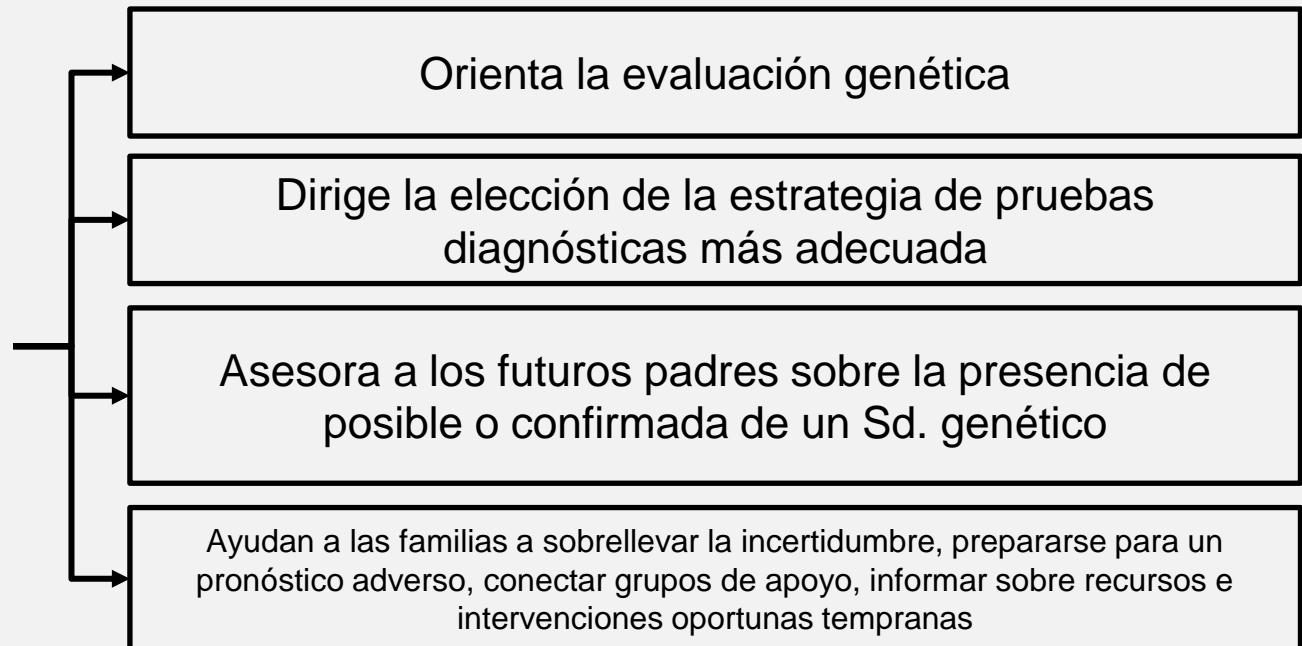
**Neurocirujanos**



# Malformaciones prenatales del SNC



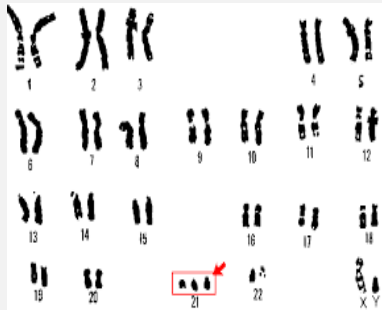
## Asesor genético (genetista/MMF)



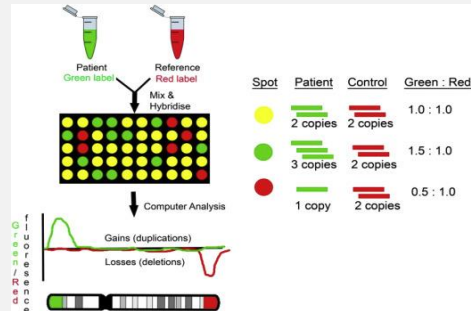
# Malformaciones prenatales: técnicas genéticas diagnósticas



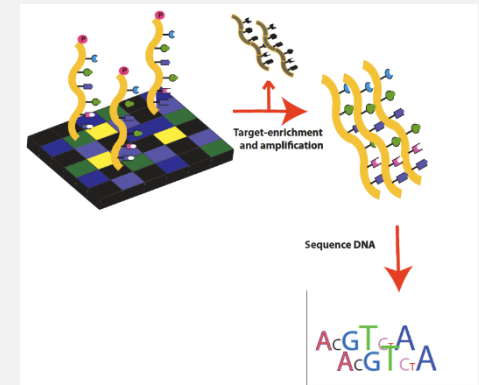
## Cariotipo



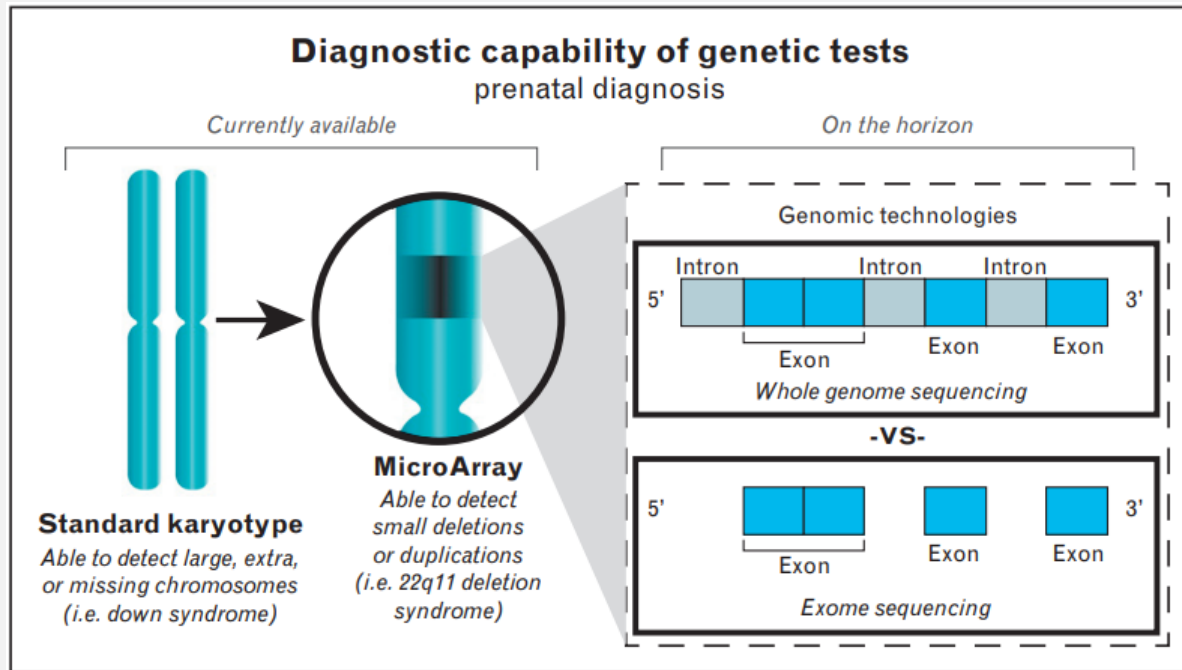
## CMA. Array-CGH / SNP array



## NGS: ES/WES, WGS



# Malformaciones prenatales: técnicas genéticas diagnósticas



# Malformaciones prenatales: técnicas genéticas diagnósticas



Technology	Aneuploidy	Balanced Translocations and Inversions	Unbalanced Translocations	Triploidy	Long Contiguous Stretch of Homozygosity, Consanguinity, Zygosity, and Parentage	Copy Number Variants	Culture Required
G-banded karyotype	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Comparative genomic hybridization array	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No
SNP array	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No

# Malformaciones prenatales: técnicas genéticas diagnósticas



Method	What is detected	Advantage	Disadvantage	Prenatal application
Karyotyping	<ul style="list-style-type: none"> <li>Numerical chromosomal abnormalities (polyploidies or aneuploidies)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detect chromosomal structure abnormalities</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relatively long turnaround time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>General population with no positive ultrasound findings</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromosomal abnormalities above 5–10 Mb</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spend less</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Undetectable submicroscopic chromosomal aberrations</li> </ul>	—
CMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Numerical chromosomal abnormalities (polyploidies or aneuploidies)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detect chromosomal abnormalities not detectable by karyotyping</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inability to detect molecularly balanced chromosomal rearrangements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>First-tier test when fetal structural anomalies detected</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>CNVs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Better define and characterize abnormalities identified by karyotyping</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitations in the detection of low-level mosaicism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fetal with a high risk of UPD</li> </ul>
CNV-seq	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROH</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relatively Expensive</li> </ul>	—
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Numerical chromosomal abnormalities (aneuploidies)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detect chromosomal abnormalities not detectable by karyotyping</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inability to detect molecularly balanced chromosomal rearrangements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>General population with no positive ultrasound findings</li> </ul>
NIPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>CNVs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relatively cheap</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inability to detect polyploidies and ROHs</li> </ul>	—
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assess the risk of aneuploidies and CNVs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-invasive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Less stability, reproducibility, and accuracy</li> </ul>	—
WES	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening in the general population</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>All sequence-able exons analyzed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening not a diagnostic method</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Second-tier test when fetal structural anomalies detected</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exons and flanking sequence of target genes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Only coding sequences, not all genes are equally captured</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inability to detect CNVs beyond the WES target regions, within poorly covered regions, associated with intragenic regions, or involving single-exon changes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Situations when a single gene disorder is highly suspected</li> </ul>

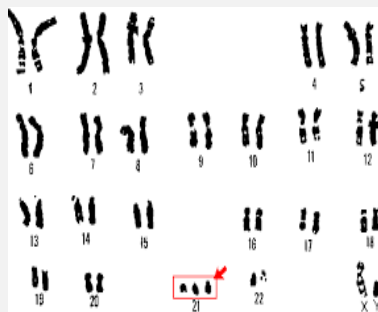
# Malformaciones prenatales: técnicas genéticas diagnósticas



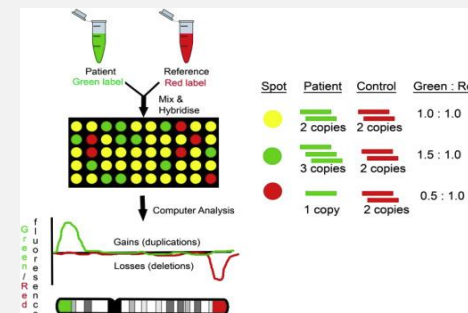
2-5% de los embarazos presentan anomalías fetales: aislados → multisistémicas



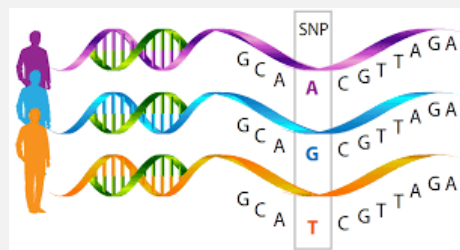
8-10% cariotipo alterado



CMA aumenta rendimiento en un 6% (CNVs)



¿Y el resto?



SNP Anomalías monogénicas

# Malformaciones SNC: Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales → CMA



CMA primera línea en estudio postnatal de discapacidad intelectual, retraso del neurodesarrollo, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples<sup>1</sup>

En el ámbito prenatal, primera línea de estudio en fetos con anomalías estructurales según varios consensos y sociedades científicas internacionales<sup>2 3</sup>

CMA puede detectar pequeñas CNVs, entre 50-100 kb de tamaño, muy superior al límite del cariotipo convencional<sup>4</sup>

No requiere cultivo previo, obteniendo resultados de muestras de BVC, AMC o cordocentesis en 3-5 días<sup>4</sup>

**Su futuro es incierto, dado el advenimiento del cffDNA, NGS (ES-WES/WGS)**

1. Miller et al. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am. J. Hum. Genet.* 86, 749–764
2. Hay SB, Sahoo T, Travis MK, et al. ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient?. *Prenat Diagn.* 2018;38(3):184-189.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48-e69.
4. Peters DG, Yatsenko SA, Surti U, Rajkovic A. Recent advances of genomic testing in perinatal medicine. *Semin Perinatol.* 2015 Feb;39(1):44-54.

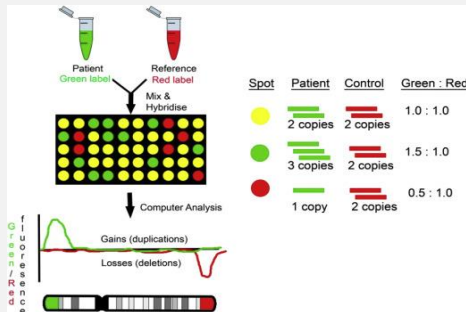
# Malformaciones SNC: Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales → CMA



Trisomía 13 y 18 son las aneuploidías más frecuentes en malformaciones del SNC<sup>1</sup>

CMA aumenta rendimiento en un 6-7% en fetos con anomalías con cariotipo normal<sup>1</sup>. Primera línea diagnóstica

Metaanálisis en 2014 con más de 3300 casos: CNV patogénicas o probablemente patogénicas (6.8% y 6.2% respectivamente) para defectos del SNC<sup>2</sup>



Otro estudio retrospectivo (N=2858). Se encontró un hallazgo significativo en el 8.6% de los casos con defectos del SNC. El mayor rendimiento se obtuvo con malformaciones de otros órganos asociados (11%), anomalías de fosa posterior (13.8%-19.6%), holoprocensefalia (10.6%), agenesia del CC. Anomalías de la columna tuvieron el rendimiento más bajo (3.8%)<sup>3</sup>

1. Wapner RJ. Et al.. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Engl J Med. 2012 Dec 6;367(23):2175-84.
2. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Feb;43(2):139-46.
3. Shaffer LG et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. Prenat Diagn. 2012 Oct;32(10):986-95.



# Malformaciones SNC: Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales → CMA



## RESEARCH ARTICLE

WILEY

Received: 22 January 2020 | Revised: 11 May 2020 | Accepted: 13 May 2020

DOI: 10.1002/jcla.23434

## Detection of submicroscopic chromosomal aberrations by chromosomal microarray analysis for the prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities

Tingting Song | Ying Xu | Yu Li | Li Jia | Jiao Zheng | Yinghui Dang |

- Cohorte retrospectiva 336 fetos con anomalías del SNC.
- Todos con estudio de CMA y cariotipo en simultáneo por AMCT

Different types of CMA results	Total numbers	Born	TOP	Lost to follow-up
Fetuses with pCNVs	27	4(14.8%)	23 (85.2%)	0
Fetuses with lpCNVs	8	3 (37.5%)	4 (50%)	1 (12.5%)
VOUS	11	7 (63.6%)	4 (36.4%)	0
Normal CMA results	290	230 (79.3%)	36 (12.4%)	24 (8.28%)
Total	336	244 (72.6%)	67 (19.9%)	25 (7.4%)

Abbreviations: CMA, chromosomal microarray analysis; lpCNVs, likely pathogenic copy number variants; pCNVs, pathogenic copy number variants; TOP, Termination of pregnancy; VOUS, variants of unknown significance.

CNS abnormalities classification	Number of fetuses	pCNVs	lpCNVs	VOUS
Lateral ventriculomegaly	107	5 (4.67%)	4 (3.74%)	5 (4.67%)
Choroid plexus cyst	59	2 (3.39%)	0	1 (1.69%)
Posterior Cranial Fossa	11	2 (18.2%)	0	0
Other CNS malformation	7	0	0	1 (14.3%)
Cerebellomedullary cistern	7	0	0	1 (14.3%)
Arachnoid cyst	6	0	0	1 (16.7%)
Blake's pouch cyst	6	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
Subependymal cyst	4	0	0	0
Cerebellar vermis missing	3	1 (33.3%)	0	0
Exencephaly	2	0	0	0
Agenesis of the corpus callosum	2	2 (100%)	0	0
Encephalocele/meningoceles	2	0	1 (50%)	0
Cavum septum pellucidum	2	0	0	0
Dandy-Walker syndrome	1	0	0	0
Holoprosencephaly	1	0	0	0
Cerebellar hypoplasia	1	0	0	0
Hemiatencephalon	1	0	0	0
Plus ultrasonographic soft markers	69	6 (8.7%)	1 (1.45%)	0
Plus structural malformations	23	5 (21.7%)	0	1 (4.35%)
Two or more CNS anomalies	22	3 (13.6%)	2 (9.09%)	0
Total	336	27 (8.03%)	8 (2.38%)	11 (3.27%)

# Malformaciones SNC: Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales → CMA

> Front Mol Biosci. 2021 May 18;8:666115. doi: 10.3389/fmolb.2021.666115. eCollection 2021.

## Clinical Utility and the Yield of Single Nucleotide Polymorphism Array in Prenatal Diagnosis of Fetal Central Nervous System Abnormalities

Meiying Cai <sup>1</sup>, Hailong Huang <sup>1</sup>, Liangpu Xu <sup>1</sup>, Na Lin <sup>1</sup>

## Estudio retrospectivo 4 años, N=535 fetos con malformaciones del SNC (318 aisladas)

**TABLE 5 |** The rates of Pathogenic CNVs in isolated CNS abnormalities and CNS abnormalities with other ultrasound abnormalities.

Classification	Number of fetuses	Number of fetuses with abnormal CNVs	P CNVs	VUS CNVs	p-values
Isolated CNS abnormalities	318	26	8 (2.5%)	18 (5.7%)	–
CNS abnormalities with other ultrasound abnormalities	217	15	10 (4.6%)	5 (2.3%)	–
Total	535	41	18 (3.4%)	23 (4.5%)	0.187

*p* > 0.05 compared with isolated CNS anomalies and CNS abnormalities with other ultrasound abnormalities via  $\chi^2$  test.  
 CNS, Central Nervous System; P, pathogenic; CNVs, copy number variations; VUS, uncertain clinical significance.

# Malformaciones SNC: Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales → CMA



> Front Mol Biosci. 2021 May 18;8:666115. doi: 10.3389/fmolb.2021.666115. eCollection 2021.

## Clinical Utility and the Yield of Single Nucleotide Polymorphism Array in Prenatal Diagnosis of Fetal Central Nervous System Abnormalities

Meiying Cai <sup>1</sup>, Hailong Huang <sup>1</sup>, Liangpu Xu <sup>1</sup>, Na Lin <sup>1</sup>

## Estudio retrospectivo 4 años, N=535 fetos con malformaciones del SNC (318 aisladas)

**TABLE 6** | Phenotypic characteristics of 318 fetuses with isolated CNS abnormalities.

Isolated CNS abnormalities classification	Number of fetuses	Number of fetuses with chromosomal abnormalities	Number of fetuses with P CNVs (<10 Mb)	Number of fetuses with total anomaly
Mild ventricular enlargement	142	2	2	4 (2.8%)
Hydrocephaly	9	0	2	0
Posterior fossa widened	32	2	1	3 (9.4%)
ACC	13	1	0	1 (7.7%)
Cerebellar hypoplasia	4	0	0	0
Dandy-Walker syndrome	3	0	0	0
Spine malformation	4	1	1	2 (50%)
Encephalocele	2	0	1	1 (50%)
Microcephaly	6	1	0	1 (16.7%)
Choroid plexus cyst	89	5	1	6 (6.7%)
Arachnoid cyst	9	0	0	0
Subependymal cyst	5	1	0	1 (20%)
Total	318	12	9	6.6% (21/318)

ACC, Agenesis of the corpus callosum; CNS, Central Nervous System; CNVs, copy number variations; P, pathogenic.

# Malformaciones SNC: Defectos de un solo gen → NGS



NSG actualmente representa la primera línea de estudio en casos específicos

## Panel

- Menor costo
- Menor posibilidad de VOUS

- Podría no estar incluida la variante de interés
- No optimizado en ámbito prenatal

## WES/WGS

- Aumenta rendimiento diagnóstico

- Costoso
- Aún en proceso de validación
- Variantes no actualizadas

# Malformaciones SNC: ES (secuenciación de exoma)

**TABLE 1** Rates of likely pathogenic variants on exome sequencing (ES) in fetuses with central nervous system (CNS) anomalies and the genes involved

	N	LP/p finding on ES (%)	Genes involved
Isolated, single CNS anomaly	97	7 (7.2)	
Mild ventriculomegaly	23	3 (13.0)	CHD7 <sup>a</sup> , B3GLCT <sup>a</sup> , ARID1A
Moderate ventriculomegaly	15		
Severe ventriculomegaly	18	1 (5.6)	KIDINS220
Unknown severity of ventriculomegaly	8		
Agenesis of the corpus callosum	10	3 (30.0)	L1CAM <sup>a</sup> , SHH, PTCH1
Cerebellar hypoplasia	2		
Dandy walker	5		
Encephalocele	3		
Holoprosencephaly	6		
Parenchymal defect	1		
Intracranial hemorrhage	1		
Other	5		
Multiple CNS anomalies	63	12 (19.0)	FLNA <sup>a</sup> , C5ORF42, CHD7 <sup>a</sup> , GPSM2, TUBB3, ARMCM9, RAC1, OCRL, TUBA1A, ASPM, TUBB <sup>a</sup> , PIK3R2
Anomalies in multiple organ systems including CNS	108	18 (16.7)	TSC2 <sup>a</sup> , TMEM67 <sup>a</sup> , SCN2A <sup>a</sup> , COL4A1 <sup>a</sup> , CE0, CC2D2A, FLVCR2 <sup>a</sup> , FGFR2, PORCN, CPT2, TCTN2 <sup>a</sup> , TMEM67 <sup>a</sup> , PEX1, ISPD, CHD7, CDKN1C <sup>a</sup> , RAB23 <sup>a</sup> , TCTN3

**Análisis Trio de 2 grandes cohortes (PAGE y CUIMC)  
N=268**

**Hallazgos patogénicos/potencialmente patogénicos en el 13.5 adicional a cariotipo/CMA**

**54% de las variantes detectadas fueron hereditarias (1 AD, 17 AR, 1 ligada al X). Resto (46%) mutaciones *de novo*.**

# Malformaciones SNC: ES (secuenciación de exoma)



682

TABLE 3 Pooled effect size for incremental diagnostic yield of ES over CMA in different phenotypic groups

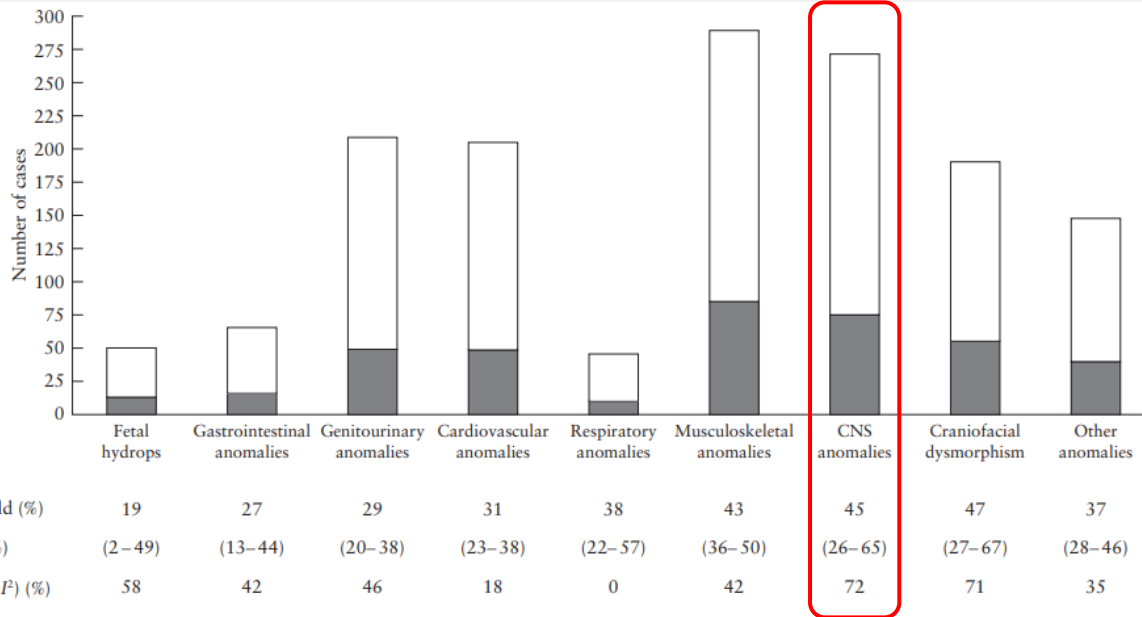
Phenotypic group	Cases analysed	Pooled estimated diagnostic yield [95% CI], <i>p</i> -value
Skeletal	424	53% [42%–63%], <i>p</i> < 0.0001
Neuromuscular/Fetal akinesia deformation sequence (FADS)	33	37% [20%–54%], <i>p</i> < 0.0001
Multisystem	698	29% [22%–35%], <i>p</i> < 0.0001
Hydrops/Oedema	137	22% [14%–31%], <i>p</i> < 0.0001
Central nervous system (CNS)	417	17% [12%–22%], <i>p</i> < 0.0001
Cardiac	773	11% [7%–16%], <i>p</i> < 0.0001
Craniofacial	99	9% [1%–17%], <i>p</i> = 0.02
Congenital anomalies of kidneys and urinary tract (CAKUT)	278	9% [5%–12%], <i>p</i> < 0.0001
Fetal growth restriction	28	4% [–9 to 17%], <i>p</i> = 0.59
Isolated increased nuchal translucency (NT)	290	2% [0%–5%], <i>p</i> = 0.04
Gastrointestinal	60	2% [–4 to 8%], <i>p</i> = 0.5
Respiratory/Chest	38	0 [–7 to 7%], <i>p</i> = 1
Abdominal wall	7	0 [–31% to 31%], <i>p</i> = 1

**Metaanálisis y  
revisión sistemática.  
72 reportes de 66  
estudios. N = 4350.**

**Incremento en  
rendimiento  
diagnóstico total  
31%.**

**En  
malformaciones  
del SNC 17%**

# Malformaciones SNC: ES (secuenciación de exoma)



**Metaanálisis de 77 artículos N = 694.**

**Incremento en rendimiento diagnóstico total 33% post CMA/cariotipo**

**Rendimiento esquema solo vs trío fue similar (30% vs 35%)**

**Figure 4** Diagnostic yield of exome sequencing (ES) according to individual anatomical systems or anomaly types, in fetuses with multisystem structural anomalies. ■, Conclusive cases; □, inconclusive cases. CNS, central nervous system.

# Malformaciones SNC: ES (secuenciación de exoma)



Received: 22 August 2021 | Revised: 1 January 2022 | Accepted: 9 January 2022

DOI: 10.1002/pd.6095

ORIGINAL ARTICLE

PRENATAL  
DIAGNOSIS WILEY

## The prevalence of prenatal sonographic findings in postnatal diagnostic exome sequencing performed for neurocognitive phenotypes: A cohort study

Rivka Sukenik-Halevy<sup>1,2</sup> | Sharon Perlman<sup>2,3</sup> | Noa Ruhrman-Shahar<sup>1</sup> |

- Estudio de cohorte retrospectivo. N=138 diagnosticados **postnatalmente** con algún trastorno neurocognitivo por ES.
- 122 casos seleccionados con análisis de imágenes prenatales.
  - 29 casos (23.75%) presentaban anomalías estructurales fetales
  - Otros 29 casos presentaban anormalidades extras como RCF, PHA, TN aumentada.

En 21 casos (17.2%) las anomalías estructurales podrían teóricamente haber sido detectadas en el tercer trimestre



# Malformaciones SNC: CMA vs ES



**ULTRASOUND**  
in Obstetrics & Gynecology



Exome sequencing as first-tier test for fetuses with severe central nervous system structural anomalies

Y. Yaron ✉, V. Ofen Glassner, A. Mory, N. Zunz Henig, A. Kurolap, A. Bar Shira, D. Brabbing Goldstein, D. Marom, L. Ben Sira, H. Baris Feldman, G. Malinge, K. Krajdén Haratz, A. Reches

First published: 01 March 2022 | <https://doi.org/10.1002/uog.24885> | Citations: 2

Rendimiento diagnóstico  
mayor al 50% en  
población seleccionada

- Estudio de cohorte retrospectivo. N=114 casos post TOP por anomalía importante del SNC.
- Estudio genético analizado primeramente por CMA y luego por ES.
- CMA identificó pCNV o lpCNV en 11 casos (10%)
- De los casos negativos, la ES detectó variantes patogénicas o probablemente patogénicas en 38/86 casos (44%)
- La evaluación de los casos positivos por CMA fueron identificados en un 100% por ES + otros 3 casos de CNV no causales previamente conocidas

Los casos recurrentes la incidencia de variante P/LP fue significativamente mayor (63% vs 39%  $P=0.06$ )

De los casos positivos por ES, 20 (53%) eran hereditarios con riesgo significativo de recurrencia.

# Malformaciones SNC frecuentes: Quistes de plexo coroideo



CPCs único o múltiples están presentes en el 1-2% de los embarazos.

Asociados a aneuploidías, principalmente a T18 en donde están presentes en un 50%

CPCs aislados en general no se asocian a trastornos genéticos y tienen buen pronóstico.

Se ha asociado al Sd. Aicardi (agenesia CC, lagunas coriorretinianas centrales, y espasmos infantiles). Probables genes asociados al cromosoma X.

El asesoramiento cuando se encuentra de forma aislada debe ser tranquilizador. CPCs se forman en tejidos no neuronales dentro de los ventrículos por lo que es poco probable que afecte el desarrollo neurocognitivo.

# Malformaciones SNC frecuentes: Ventriculomegalia



0.4-1/1000 RNV. Primaria (asociada a alteraciones genéticas) y secundaria.

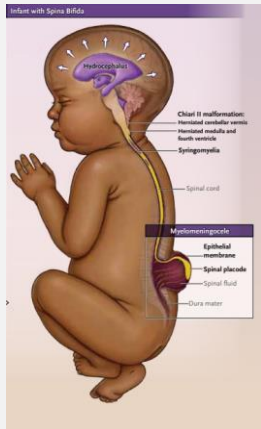
Marcador blando de T21 en 2do trimestre. LHR aislado 3.81

2.7% de los fetos con ventriculomegalia leve tienen alguna alteración cromosómica. 14.2% moderada y 17.4% severa

7.6% de las ventriculomegalias con cariotipo normal, tiene CNVs patogénicas

5-10% de RNV con hidrocefalia no sindrómica tienen mutación del gen *L1CAM* en Xq28. Variantes de *L1CAM* y otras variantes (*AP1S2*) se asocian en un 90% a estenosis del acueducto de Silvio. Herencia ligada al sexo, con un 7% de mutaciones *de novo*. Se han asociado otros genes como causales *CCDC88C* y *MPDZ* (AR). *EML1* y *WDR81* como causa genética de hidrocefalia congénita.

# Malformaciones SNC frecuentes: Espina bífida



0.2-10/1000 RNV.

Etiología multifactorial (genética, diabetes, fármacos, obesidad, etc)

10% de los casos cuando es aislado y 25% con otras malformaciones tendría una asociación genética.

Distinto en el caso de otro DTN como encefalocele, en que tienen una mayor asociación a alteraciones genéticas. En casos de polidactilia y anomalías renales es altamente sugerente de Sd. Meckel Gruber causado principalmente por mutaciones autosómicas recesivas en varios genes, incluidos *MKS1*, *TMEM67*, *TMEM216*, *RPGRIP1L*, *CEP290*, *CC2D2A* y *TCTN2*

# Malformaciones SNC frecuentes: Espina bífida

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## REVIEW ARTICLE

Allan H. Ropper, M.D., *Editor*

## Spina Bifida

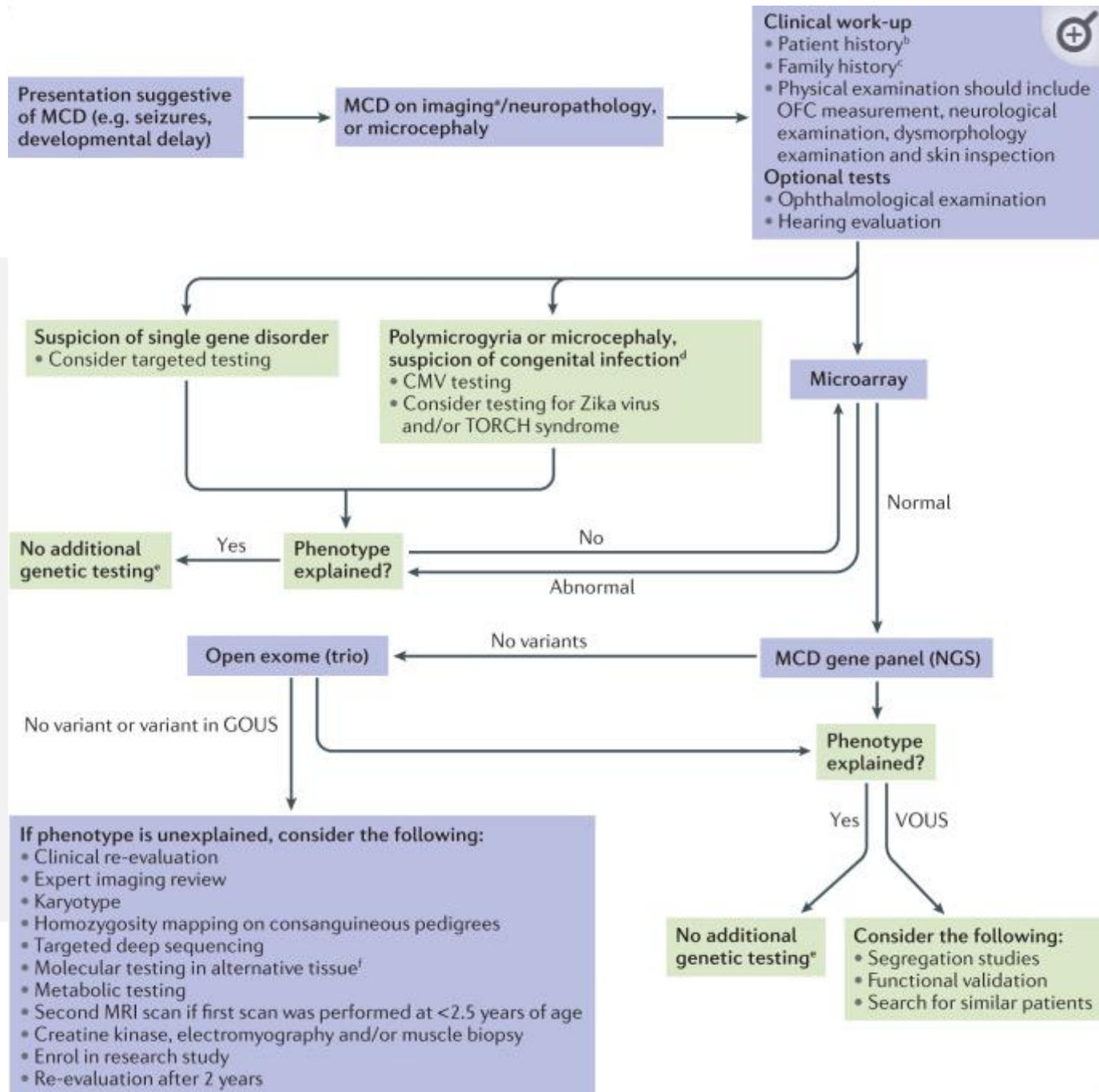
Bermans J. Iskandar, M.D., and Richard H. Finnell, Ph.D.

N Engl J Med 2022;387:444-50.  
DOI: 10.1056/NEJMra2116032

### GENESIS AND PREVENTION

Neural-tube defects are considered to arise from a complex relationship between genomic and environmental factors, including maternal diabetes, hyperthermia, anticonvulsant agents, obesity, and toxins.<sup>1</sup> No single gene has been identified that causes isolated neural-tube defects. Multiple genomic sequence variations contribute to these defects, but it has not been possible to estimate susceptibility on the basis of individual variants, and rodent models fail to replicate the diverse features of the human disorder.<sup>1</sup>

Evidence indicates that neural-tube defects result in most cases from acquired and heritable disorders of the folate pathway that are largely preventable with dietary folate supplementation.<sup>1</sup> Periconceptional administration of folic acid (a synthetic — and the most commonly used — form of folate) in the mother has reduced both the first occurrence of fetal open



Ejemplo de estudio en caso de malformaciones del desarrollo cortical

**Consenso 42 profesionales, 20 países**

Oegema R. et al. International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. Nat Rev Neurol. 2020 Nov;16(11):618-635.

# Malformaciones SNC: Resumen



Las malformaciones del SNC en el periodo prenatal son frecuentes de encontrar y cada día aumenta el conocimiento sobre variantes asociadas a estas anomalías

Es preciso realizar un adecuado tamizaje de cribado, para una posterior reevaluación por un especialista en evaluación neurosonográfica cuando corresponda.

Es preciso conformar equipos multidisciplinarios para el manejo adecuado de estos casos.

El advenimiento de nuevas técnicas genéticas está revolucionando el campo del diagnóstico prenatal, lo que mejora el asesoramiento y manejo perinatal.

# CERPO

**Centro de Referencia Perinatal Oriente**

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# GENÉTICA DE LAS ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Dr. Osvaldo Flores Belkerbach**

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Septiembre 2022