

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario Genética

Estudio genético prenatal en cardiopatías congénitas

Dra. Karen Contreras Vega – Dra. Catherine Diaz
07 de abril del 2026



Introducción

- Las anomalías cardíacas son los defectos congénitos más frecuentes, afectando al 1.8% de los RN.
- Su etiología es multifactorial y esta determinada por interacción de factores ambientales, genéticos y epigenéticos.
- Se han logrado identificar más de 400 genes relaciones con CC, pero cerca del 60% permanece sin diagnóstico específico.
- Algunos genes conocidos de CC presentan un patrón de herencia caracterizado por una penetrancia incompleta, lo que subraya la complejidad genética de la CC

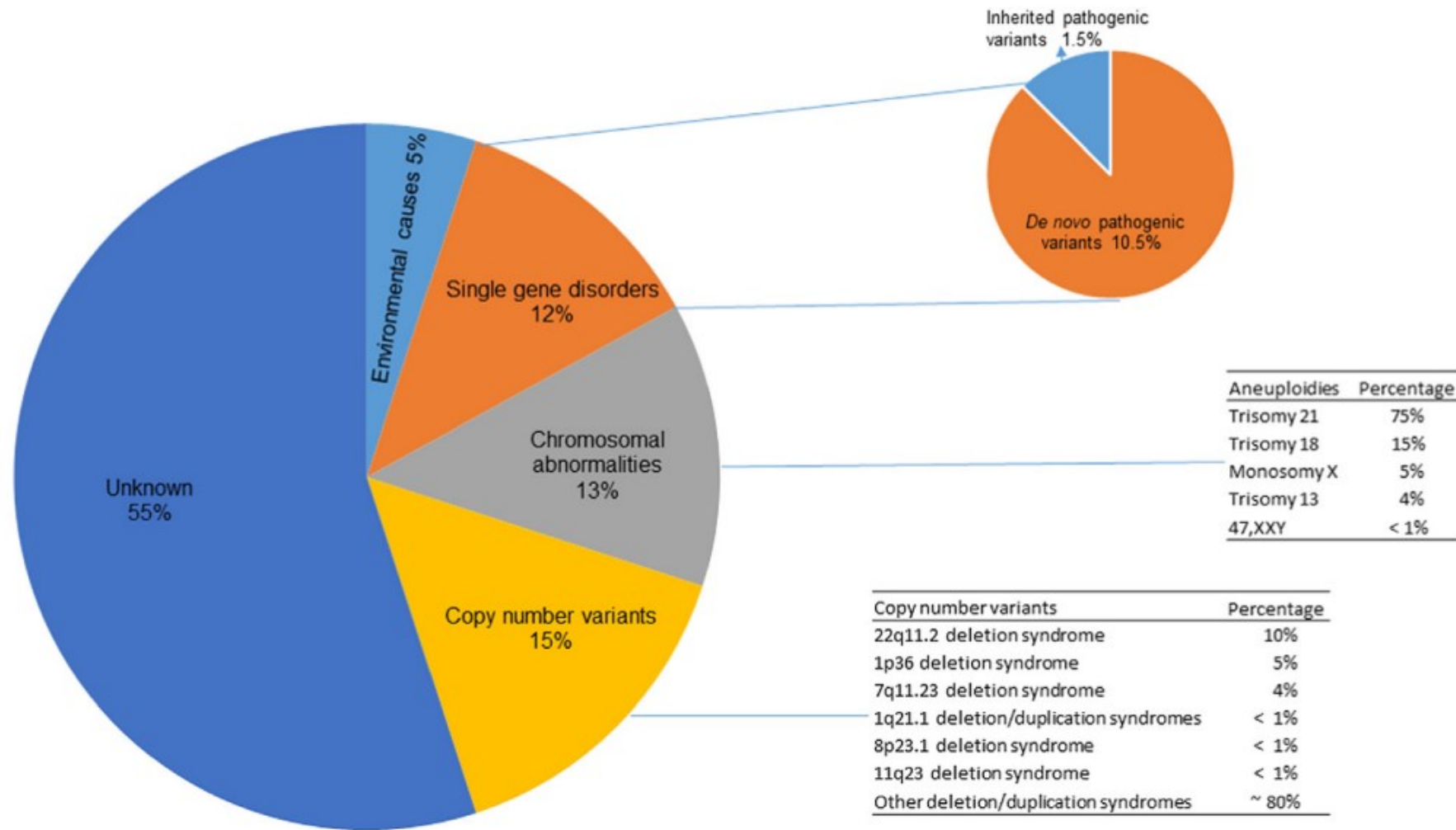


Fig. 1. Etiology of congenital heart disease (CHD).

Cardiopatías más frecuentes



T21

- **Canal AV**
- CIV
- CIA
- Tetralogía de Fallot

T18

- CIV
- **Valvulopatías AV**
- CIA
- Tetralogía de Fallot y otras conotruncales

T13

- **CIV**
- CIA
- **Dextrocardia**
- Valvulopatías de las V. Semilunares
- Defectos conotruncales

Sd. De Turner

- **Válvula aorta bicúspide**
- **Coartación de la aorta**
- Arco aórtico hipoplásico
- Drenaje venoso pulmonar anómalo parcial
- Estenosis aortica o mitral

Cardiopatías más frecuentes

Microdelección del 22q11.2

- **Tetralogía de Fallot con Atresia Pulmonar**
- Interrupción del arco aórtico
- Tronco arterioso persistente
- CIV
- Arco aortico derecho
- A. Subclavia aberrante

Sd. del ojo de gato

- **Drenaje venoso anómalo total**
- **CIV**
- **CIA**
- Tetralogía de Fallot
- Persistencia de VCSI
- Atresia tricúspidea



CARIOGRAMA

- Identifica las **anomalías cromosómicas numéricas y estructurales 5-10 MB** con una precisión diagnóstica de un 99,5%.
- CC diagnóstico prenatal: La frecuencia de una anomalía cromosómica va del 28-45%.
- El rendimiento depende principalmente de la complejidad de la cardiopatía y la asociación a otras malformaciones
- Es capaz de detectar mosaicismo si se encuentra presente en al menos el 10-15% células

Cardiopatía
aislada: 2-9%

Cardiopatía
compleja: 16%

Cardiopatía
asociada a otras
malformaciones:
23%

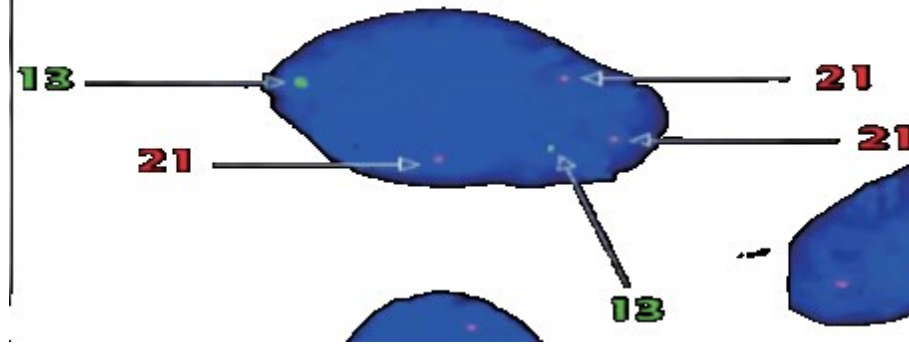
CARIOGRAMA



Alteración cromosómica	Prevalencia	% de CC
T21	3:1000 NV	45-65%
T18	1:6000 NV	90%
T13	1:10.000 NV	80%
XO	1:2000 NV	25-50%
Cat Eye Syndrome (tetrasomía o trisomía parcial del cromosoma 22q11.1-q11.2.)	1:50.000 a 150.000 NV	50-60%

1. Heinke D, Isenburg JL, Stallings EB, Short TD, Le M, Fisher S, Shan X, Kirby RS, Nguyen HH, Nestoridi E, Nembhard WN. Prevalencia de defectos congénitos estructurales en lactantes con síndrome de Down, 2013-2017: Un estudio poblacional en EE. UU. Birth defects research. 15 de enero de 2021;113(2):189-202.
2. Balasundaram P, Avulakunta ID. Síndrome de Edwards. [Actualizado el 15 de febrero de 2025]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2026-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570597/>
3. Lin AE. Congenital heart defects associated with aneuploidy syndromes: New insights into familiar associations. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020
4. Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Bán Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. J Ultrasound Med. 2006 Jun;25(6):711-7; quiz 718-20. doi: 10.7863/jum.2006.25.6.711. PMID: 16731887.
5. Firn K, Khazaeni L, Faherty E. Síndrome del ojo de gato (Síndrome de Schmid-Fraccaro) [Actualizado el 2 de junio de 2025]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK615302/>

FISH



- Hibridación In Situ Fluorescente es una técnica de citogenética molecular que permite detectar y localizar secuencias específicas de ADN en los cromosomas.
- FISH resolución estándar (metafase): 2-5 Mb
- FISH alta resolución (Interfase): 40-250 Kb
- Menor tiempo de espera en su resultado (24-48 hrs)
- Es específico, por lo que requiere una alta sospecha: T21, T18, T13, X e Y, microdelección del Cr 22q11.2
- Mejor rendimiento en el mosaicismo, detecta de un 3-5%.

FISH



Alteración cromosómica	Sensibilidad
T21	99%
T18	99%
T13	99%
XO	95%
Cat Eye Syndrome (tetrasomía o trisomía parcial del cromosoma 22q11.1-q11.2.)	95%
Sd. De microdelección del Cr 22q11.2 (Sd. DiGeorge)	95%

1. Rojnueangit K, Khetkham T, Onsod P, Chareonsirisuthigul T. Clinical Features to Predict 22q11.2 Deletion Syndrome Proven by Molecular Genetic Testing. J Pediatr Genet. 2020 Oct 1;11(1):22-27. doi: 10.1055/s-0040-1718386. PMID: 35186386; PMCID: PMC8847066.
2. Zhou Y, Lu X, Zhang Y, et al. Prenatal Genetic Diagnosis of Fetal Cystic Hygroma: A Retrospective Single-Center Study from China. Cytogenet Genome Res. 2022
3. Finn K, Khazaeni L, Faherty E. Síndrome del ojo de gato (Síndrome de Schmid-Fraccaro) [Actualizado el 2 de junio de 2025]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK615302/>

QF-PCR



- Amplificación exponencial de segmentos específicos de ADN (STR/marcadores microsatélites) de los cromosomas estudiados.
- STR: Short Tandem Repeats, son marcadores de cada cromosoma y se marcan con fluorocromos → amplificación y cuantificación. Identificando aneuploidías 13, 18, 21, X e Y.

**Rendimiento
en CC 15%**

1. Sharma C, Gothwal M, Singh P, Dubey K, Shekhawat DS, Shekhar S, Jhirwal M, Singh K. Evaluating the Effectiveness of Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction as a Substitute or Complement to Conventional Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *J Obstet Gynaecol India*. 2025 Apr;75(Suppl 1):422-429. doi: 10.1007/s13224-024-02032-1. Epub 2024 Jul 26. PMID: 40390922; PMCID: PMC12085522.
2. De la Paz-Gallardo MJ, García FS, de Haro-Muñoz T, Padilla-Vinuesa MC, Zafra-Ceres M, Gomez-Capilla JA, Gomez-Llorente C. Quantitative-fluorescent-PCR versus full karyotyping in prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies in southern Spain. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Aug;53(9):1333-8. doi: 10.1515/cclm-2014-0781. PMID: 25460287.

QF-PCR



Positivo

- Excelente ss y sp en las trisomías 21,18,13 y X e Y
- Rápido (24-48hrs)
- Puede funcionar con pequeña cantidad de muestra
- Te indica si hay contaminación con ADN materno
- Es más barato que un FISH

Negativo

- Rango de detección de mosaicismo es 20%
- No detecta microdeleciones
- No detecta translocaciones o inversiones equilibradas que sí vería un cariógrama

1. Sharma C, Gothwal M, Singh P, Dubey K, Shekhawat DS, Shekhar S, Jhirwal M, Singh K. Evaluating the Effectiveness of Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction as a Substitute or Complement to Conventional Karyotyping for Prenatal Diagnosis. J Obstet Gynaecol India. 2025 Apr;75(Suppl 1):422-429. doi: 10.1007/s13224-024-02032-1. Epub 2024 Jul 26. PMID: 40390922; PMCID: PMC12085522.
2. De la Paz-Gallardo MJ, García FS, de Haro-Muñoz T, Padilla-Vinuesa MC, Zafra-Ceres M, Gomez-Capilla JA, Gomez-Llorente C. Quantitative-fluorescent-PCR versus full karyotyping in prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies in southern Spain. Clin Chem Lab Med. 2015 Aug;53(9):1333-8. doi: 10.1515/cclm-2014-0781. PMID: 25460287.



MLPA

(Amplificación de sondas de ligando múltiple)

- Sondas que detectan secuencias específicas de ADN, se unen a secuencia diana de forma adyacente ligándose entre ellas → amplificación por PCR.
- Señal emitida por sondas amplificadas permite analizar el número de copias de la región de interés.

Positivo

- Tiene una ss y sp cercana al 99%
- El MLPA puede determinar con precisión el tamaño exacto de la pérdida de material genético.
- Es más barato que un FISH
- Analiza múltiples puntos a lo largo de toda la región. Esto le permite detectar no solo la deleción clásica, sino también deleciones más pequeñas (microdeleciones) o atípicas que el FISH ignora.

Negativo

- **No puede detectar:**
- Los reordenamientos cromosómicos equilibrados
- Repeticiones secuenciales o mutaciones en el ADN mitocondrial.
- Deleciones y duplicaciones que quedan fuera del alcance de las sondas de MLPA utilizada



TABLA 1: Síndromes detectados por el MLPA probemix P245[±]

Síndrome	Locus Genético	#OMIM
1p36 microdeletion syndrome	1p36	607872
2p16.1-p15 microdeletion syndrome	2p16.1-p15	612513
2q23.1 microdeletion/microduplication syndrome	2q23.1	156200
Glass syndrome	2q32-q33	612313
3q29 microdeletion syndrome	3q29	609425
3q29 microduplication syndrome	3q29	611936
Wolf-Hirschhorn syndrome	4p16.3	194190
Cri-du-Chat syndrome	5p15	123450
Sotos syndrome	5q35.3	117550
Williams-Beuren syndrome	7q11.23	194050
Williams-Beuren duplication syndrome	7q11.23	609757
Langer-Giedion syndrome	8q24.11-q24.13	150230
9q22.3 microdeletion syndrome	9q22.3	-
DiGeorge syndrome-2	10p13-p14	601362
Prader-Willi syndrome	15q11.2	176270
Angelman syndrome	15q11.2	105830
Witteveen-Kolk* / 15q24 microdeletion syndrome	15q24	613406
Miller-Dieker syndrome	17p13.3	247200
Lissencephaly-1	17p13.3	607432
Smith-Magenis syndrome	17p11.2	182290
Potocki-Lupski syndrome	17p11.2	610883
<i>NF1</i> microdeletion syndrome**	17q11.2	613675
Koolen-de Vries syndrome	17q21.31	610443
17q21.31 microduplication syndrome	17q21.31	613533
DiGeorge syndrome	22q11.21	188400
22q11.2 microduplication syndrome	22q11.2	608363
Distal 22q11.2 deletion syndrome	22q11.2	611867
Phelan-McDermid syndrome	22q13	606232
Rett syndrome	Xq28	312750
<i>MECP2</i> duplication syndrome	Xq28	300260

MICROARRAY CROMOSÓMICO



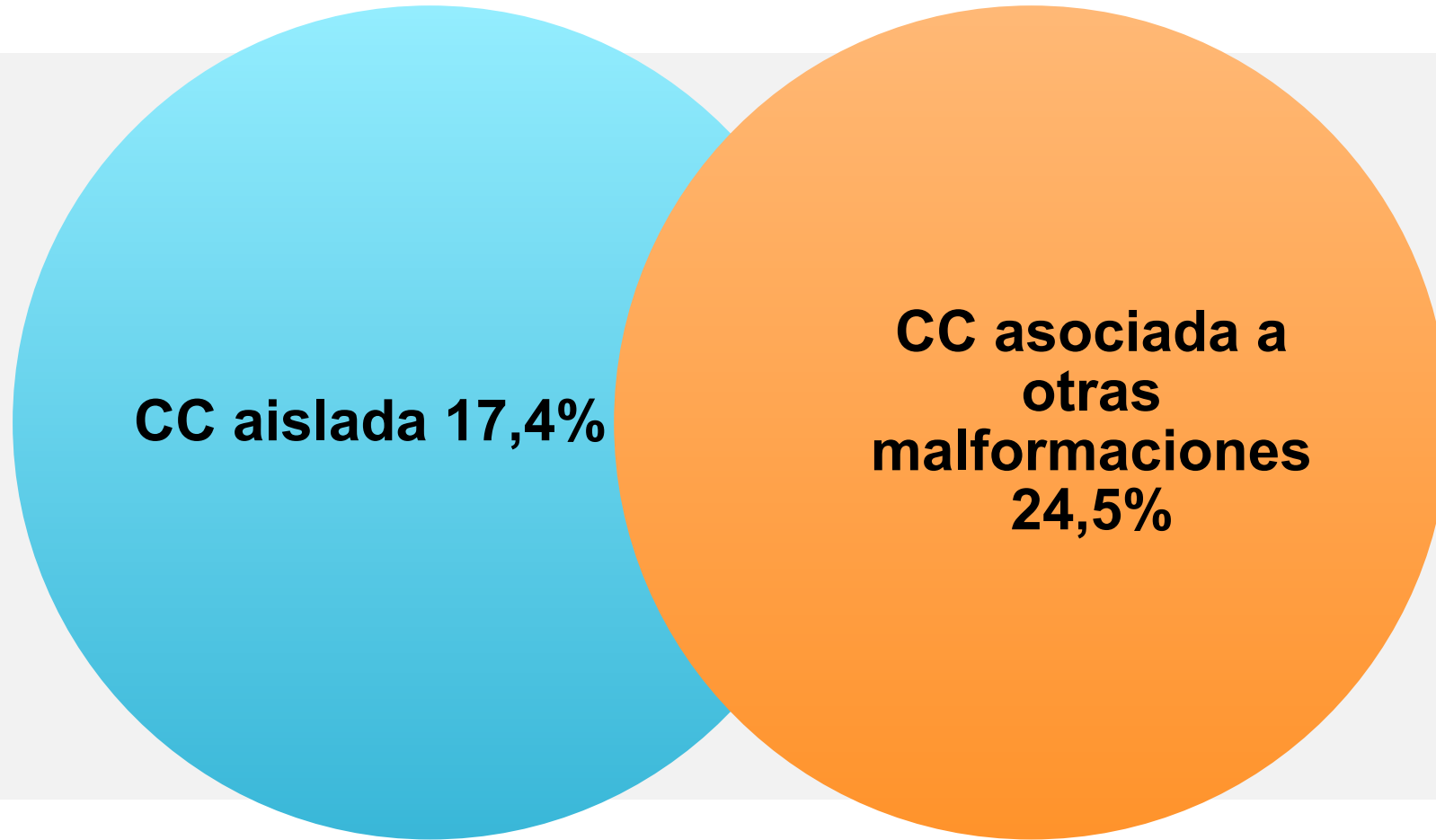
- Consiste en la hibridación competitiva de dos ADNs marcados diferentemente, un ADN de referencia y el ADN fetal, sobre un soporte sólido con sondas de ADN ordenadas en función de su posición en el genoma y, por tanto, permite detectar ganancia o pérdida de material genético.
- El array-CGH permite identificar duplicaciones o ausencias de pequeñas regiones cromosómicas que el cariotipo no alcanza a detectar.
- Hasta 50 kb.

MICROARRAY CROMOSÓMICO



- **No detecta:**
 - Síndromes por mutaciones puntuales, triploidías ni tetraploidías
 - Reordenamientos balanceados (translocación / inversión)
 - CNV (delección/duplicación) muy pequeñas
 - Mosaicismo bajo < 20% (o si no se obtiene muestra de la línea celular alterada)
 - Interpretación desafiante de VUS prenatal por fenotipificación limitada

MICROARRAY CROMOSÓMICO



En aquellos casos con CC donde el cariotipo resulto normal, el microarray logro detectar:

- 3.4% en las CC aisladas
- 9.3% en las CC asociadas a otras malformaciones

1. Turan S, Asoglu MR, Gabbay-Benziv R, Doyle L, Harman C, Turan OM. Yield rate of chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart defects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Feb;221:172-176. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.019. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29306563.
2. Muñoz Salazar, H., y Palermo, M. S. F. (2023). Coartación de la aorta. En H. Muñoz Salazar y M. S. F. Palermo (Eds.), Ecocardiografía fetal: del tamizaje al tratamiento (pp. 327-328). Editorial Amolca.



Table 3

The detection and yield rates based on CHD types after the stratification of cases into isolated CHD and CHD plus ECA cases.

	Number of cases (n = 92)	Detection rates of genetic abnormalities in isolated CHD cases			Number of cases (n = 53)	Detection rates of genetic abnormalities in CHD plus ECA cases		
		CK (n = 92) n (%)	Cumulative (n = 92) n (%)	Yield rate of CMA n, (%)		CK (n = 53) n (%)	Cumulative (n = 53) n (%)	Yield rate of CMA n, (%)
LVOTO (n = 34)	23	1 (4.3)	4 (17.4)	3 (13.1)	11	4 (36.3)	8 (72.2)	4 (35.9)
CTD (n = 42)	34	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (14.7)	8	3 (37.5)	6 (75.0)	3 (37.5)
AVSD (n = 18)	7	5 (71.4)	5 (71.4)	0 (0.0)	11	3 (27.3)	6 (54.5)	3 (27.3)
VSD (n = 14)	7	0 (0.0)	2 (28.5)	2 (28.5)	7	4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0)
RSD (n = 16)	13	0 (0.0)	3 (23.1)	3 (23.1)	3	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
RAA (n = 10)	6	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25)
Heterotaxy (n = 5)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ASD&PLSVC (n = 6)	2	0 (0.0)	1 (50)	1 (50.0)	4	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25)
Total	92	6 (6.5)	22 (23.9)	16 (17.4)	53	14 (26.4)	27 (50.9)	13 (24.5)

CHD: Congenital heart defect, ECA: extracardiac anomalies.

LVOTO: Left ventricular outflow tract obstruction, CTD: Conotruncal defects, AVSD: Atrioventricular septal defect, VSD: Ventricular septal defects, RSD: Right sided defects, RAA: Right sided aortic arch, Heterotaxy: Heterotaxy syndrome, and - ASD&PLSVC: Atrial septal defects associated with/without persistent left superior vena cava.




RESEARCH

Open Access



Prenatal chromosomal microarray analysis in a large Chinese cohort of fetuses with congenital heart defects: a single center study

Qing Lu^{1,3†}, Laipeng Luo^{1,3†}, Baitao Zeng^{1,3}, Haiyan Luo^{1,3}, Xianjin Wang², Lijuan Qiu², Yan Yang^{1,3}, Chuanxin Feng^{1,3}, Jihui Zhou^{1,3}, Yanling Hu^{1,3}, Tingting Huang^{1,3}, Pengpeng Ma^{1,3}, Ting Huang^{1,3}, Kang Xie^{1,3}, Huizhen Yuan^{1,3}, Shuhui Huang^{1,3}, Bicheng Yang^{1,3*}, Yongyi Zou^{1,3*}  and Yanqiu Liu^{1,3*}

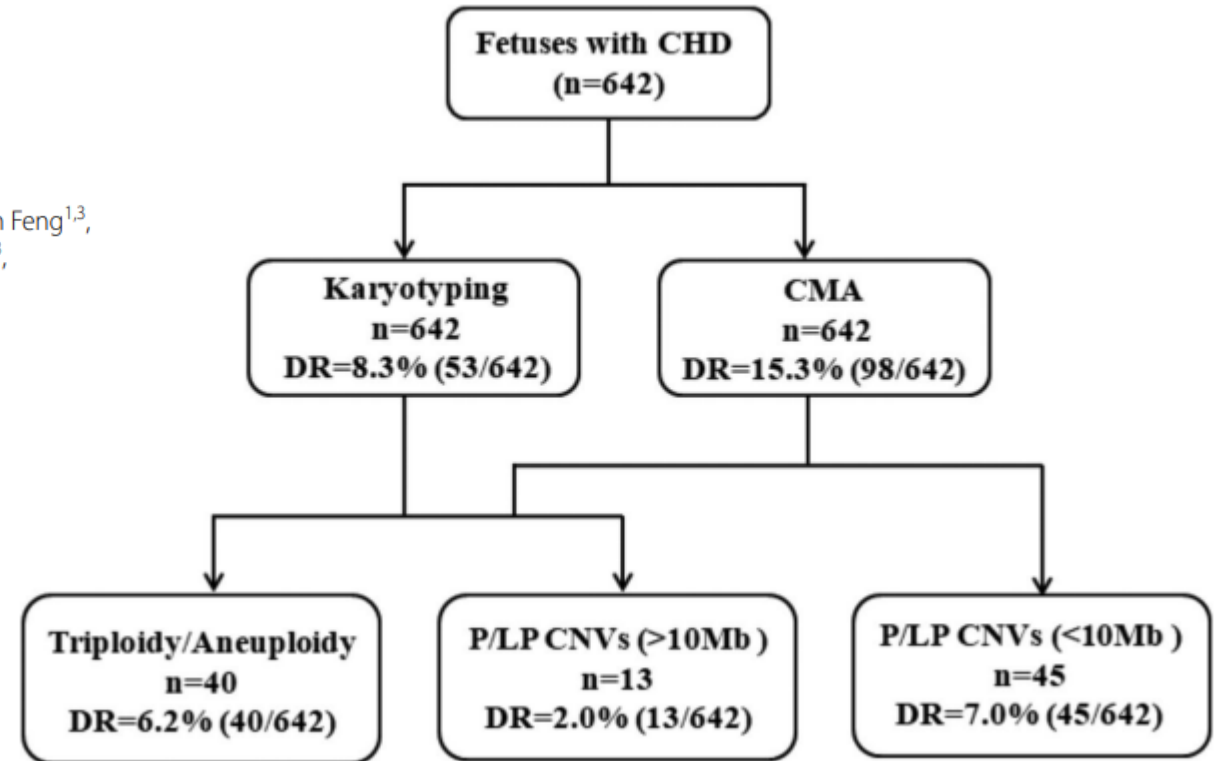


Table 3 Types of CHD and CMA diagnostic yield of fetuses with CHD in this cohort

Types	Number of fetuses (N)	Fraction (N/642)	Isolated CHD n (%)	Non-isolated CHD n (%)	DR (%)
Septal defects	293	45.6%	223(76.1%)	70(23.9%)	32(10.9%)
ASD	6	0.9%	3(50.0%)	3(50.0%)	2(33.3%)
VSD	286	44.5%	219(76.6%)	67(23.4%)	30(10.5%)
ASD+VSD	1	0.2%	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Conotruncal defects	35	5.5%	26(74.3%)	9(25.7%)	10(28.6%)
d-TGA	6	0.9%	6(50.0%)	0(0.0%)	1(16.7%)
DORV	8	1.3%	5(62.5%)	3(37.5%)	4(50.0%)
Truncus arteriosus	5	0.8%	3(60.0%)	2(40.0%)	2(40.0%)
Interrupted aortic arch	2	0.3%	1(50.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)
Tetralogy of Fallot	14	2.2%	11(78.6%)	3(21.4%)	2(14.3%)
LVOTO	29	4.5%	21(72.4%)	8(27.6%)	7(24.1%)
Aortic stenosis	3	0.5%	2(66.7%)	1(33.3%)	1(33.3%)
Coarctation of the aorta	19	3.0%	16(84.2%)	3(15.8%)	1(5.3%)
HLHS	7	1.1%	3(42.9%)	4(57.1%)	5(71.4%)
RVOTO	27	4.2%	20(74.1%)	7(25.9%)	7(25.9%)
Tricuspid atresia	1	0.2%	0(0.0%)	1(100.0%)	1(100.0%)
Pulmonic atresia	1	0.2%	1(100.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)
Pulmonic stenosis	16	2.5%	12(75.0%)	4(25.0%)	2(12.5%)
Pulm valve stenosis	7	1.1%	5(71.4%)	2(28.6%)	3(42.9%)
Ebstein	2	0.3%	2(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
AVSD	4	0.6%	2(50.0%)	2(50.0%)	1(25.0%)
APVR	1	0.2%	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Heterotaxy	13	2.0%	12(92.3%)	1(7.7%)	0(0.0%)
Complex CHD	43	6.7%	19(44.2%)	24(55.8%)	15(34.9%)
Multiple complex heart anomalies	40	6.2%	16(40.0%)	24(60.0%)	15(37.5%)
Single ventricle	2	0.3%	2(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
L-TGA	1	0.2%	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Other CHD	141	22.0%	124(87.9%)	17(12.1%)	15(10.6%)
Right aortic arch	125	19.5%	111(88.8%)	14(11.2%)	14(11.2%)
Double aortic arch	6	0.9%	4(66.7%)	2(33.3%)	0(0.0%)
Vascular ring	10	1.6%	9(90.0%)	1(10.0%)	1(10.0%)
Unspecified	56	8.7%	46(82.1%)	10(17.9%)	11(19.6%)
Total	642	100.0%	494(77.0%)	148(23.1%)	98(15.3%)

CHD: Congenital heart defects; ASD: Atrial septal defect; VSD: Ventricular septal defect; d-TGA: d-Transposition of the great arteries; DORV: Double outlet right ventricle; LVOTO: Left ventricular outflow tract obstructive defects; HLHS: Hypoplastic left heart syndrome; RVOTO: Right ventricular outflow tract obstructive defects; AVSD: Atrioventricular septal defects; APVR: Anomalous pulmonary venous return; L-TGA: L-Transposition of the great arteries; n: number of cases; DR: detection rate



Técnicas de secuenciación masiva (NGS)



- La secuenciación de ADN se consigue con cualquier tecnología cuyo propósito básico es determinar el orden de las cuatro bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina, timina.
- Las plataformas actuales de alto rendimiento paralelizan el proceso de secuenciación, produciendo miles o millones de secuencias al mismo tiempo, lo que ha aumentado la capacidad analítica y acortado los tiempos en la entrega de resultados.

Técnicas de secuenciación masiva

Panel

- Es más acotado y dirigido específicamente a genes asociados a un fenotipo o grupo de enfermedades con una clínica similar.
- Rendimiento en CC de 7.2%

Exoma

- Selecciona todas las regiones de genes que codifican proteínas que es alrededor de un 1% del genoma humano.
- Rendimiento en CC aislada 9.3%, CC con otras malformaciones 35%






Genoma

- Incluye prácticamente toda la info genética de un individuo: intrones, exones y ADN mitocondrial.
- Rendimiento en CC va de un 12.6% a 31%. Siendo mejor en las patologías con ventrículo único (47%) y tractos de salida (37%). El más bajo fue en los defectos septales.

1. Muñoz Salazar, H., y Palermo, M. S. F. (2023). Coartación de la aorta. En H. Muñoz Salazar y M. S. F. Palermo (Eds.), *Ecocardiografía fetal: del tamizaje al tratamiento* (pp. 327-328). Editorial Amolca.
2. Reilly K, Sonner S, McCay N, et al. Rendimiento incremental de la secuenciación prenatal del exoma sobre el microarreglo cromosómico para anomalías cardíacas congénitas: una revisión sistemática y metaanálisis. *Prenat Diagn.* 2024;44(6-7):821-831. <https://doi.org/10.1002/pd.6581>



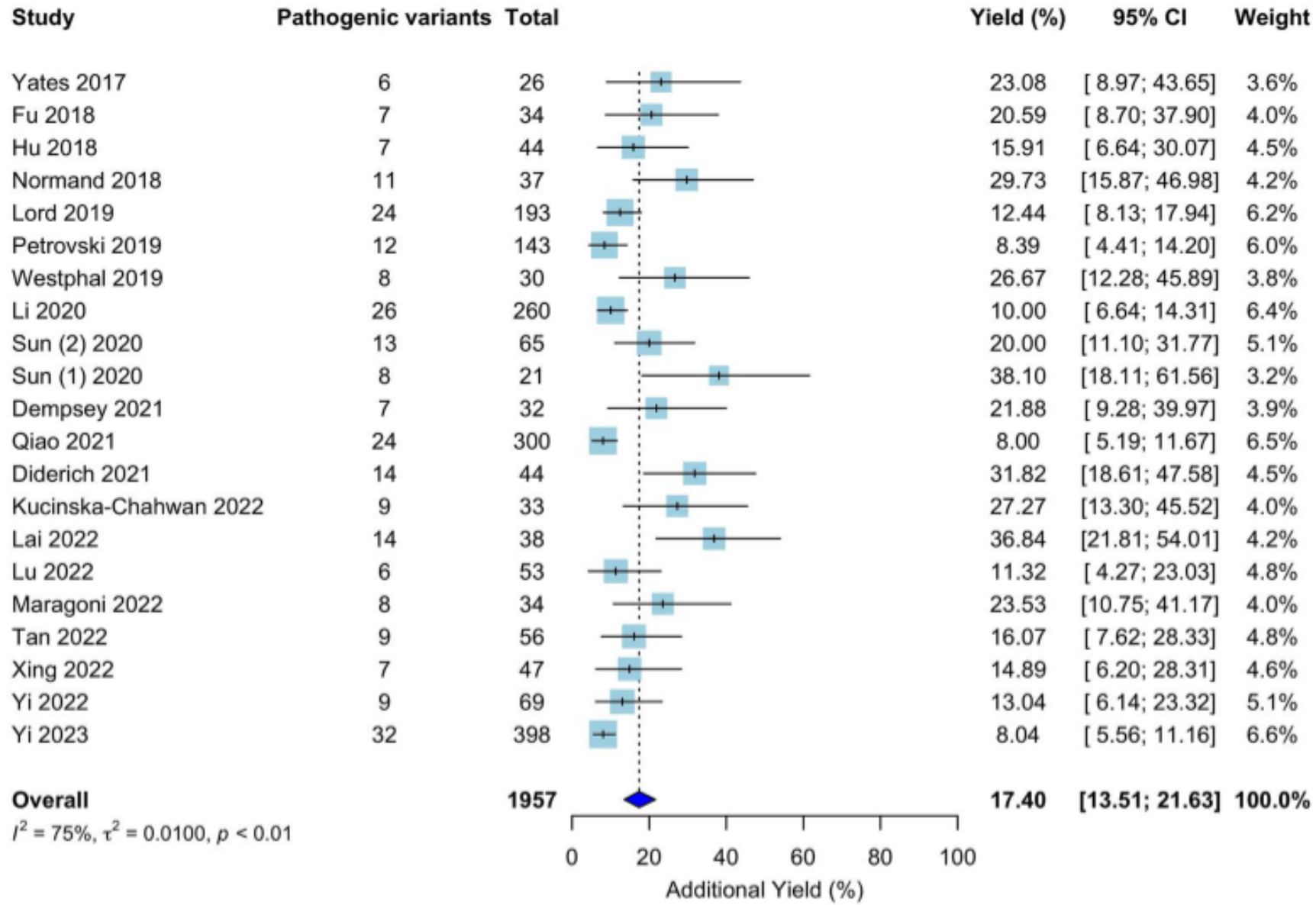
The incremental yield of prenatal exome sequencing over chromosome microarray for congenital heart abnormalities: A systematic review and meta-analysis

K. Reilly¹ | S. Sonner¹ | N. McCay² | D. L. Rolnik³ | F. Casey^{2,4} | A. N. Seale^{5,6} |
C. J. Watson⁴ | A. Kan⁷ | T. H. T. Lai⁷ | B. H. Y. Chung⁸ | K. E. M. Diderich⁹  |
M. I. Srebniak⁹  | E. Dempsey^{10,11} | S. Drury¹² | J. Giordano^{13,14} |
R. Wapner^{13,14}  | M. D. Kilby^{15,16,17} | L. S. Chitty^{18,19}  | F. Mone¹ 

CRITERIOS DE INCLUSION:

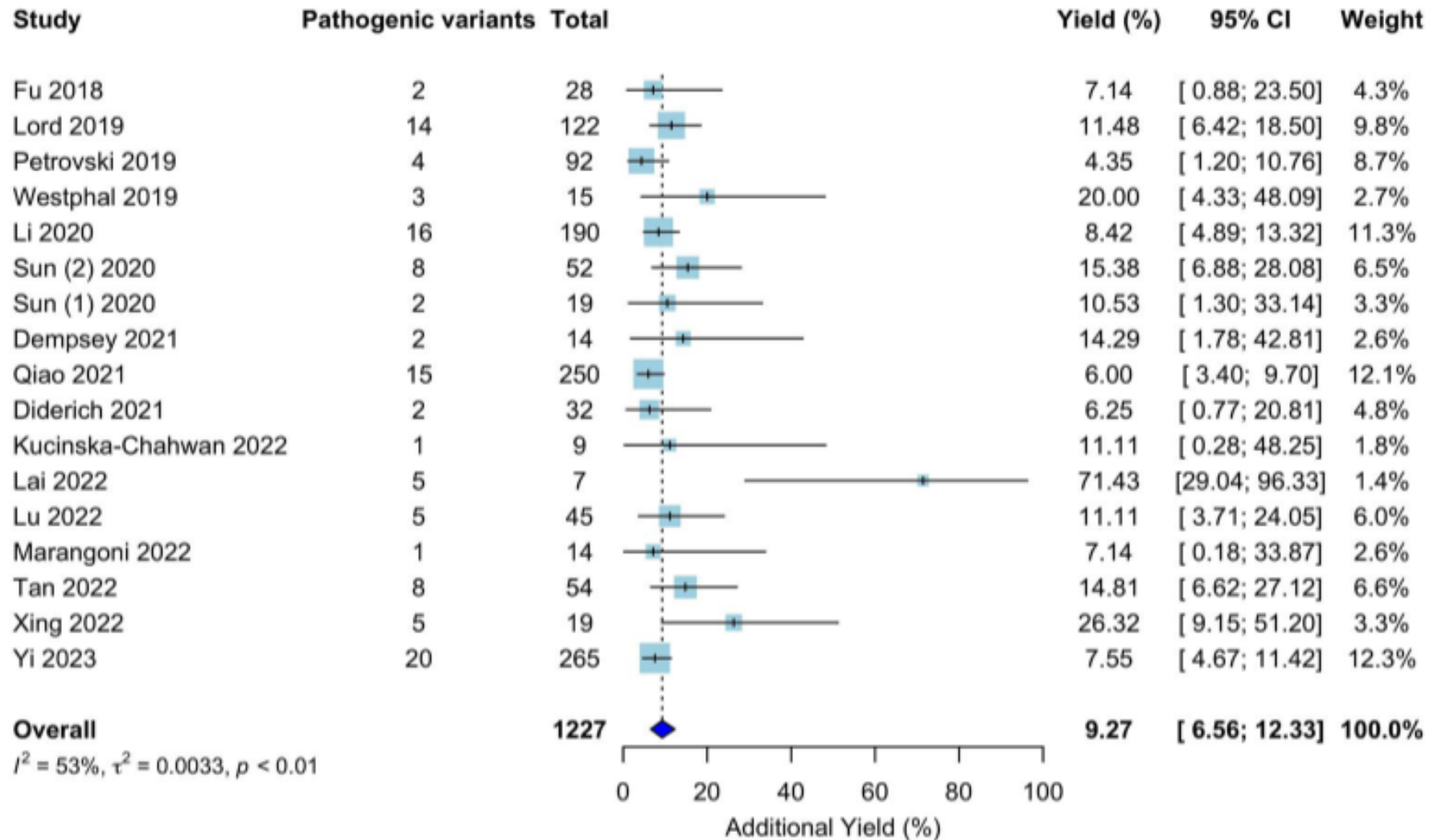
- Más de 20 casos de CC diagnosticada
- Estudio genético previo negativo: microarray/ cariotipo

Incremental yield for ALL cardiac cases



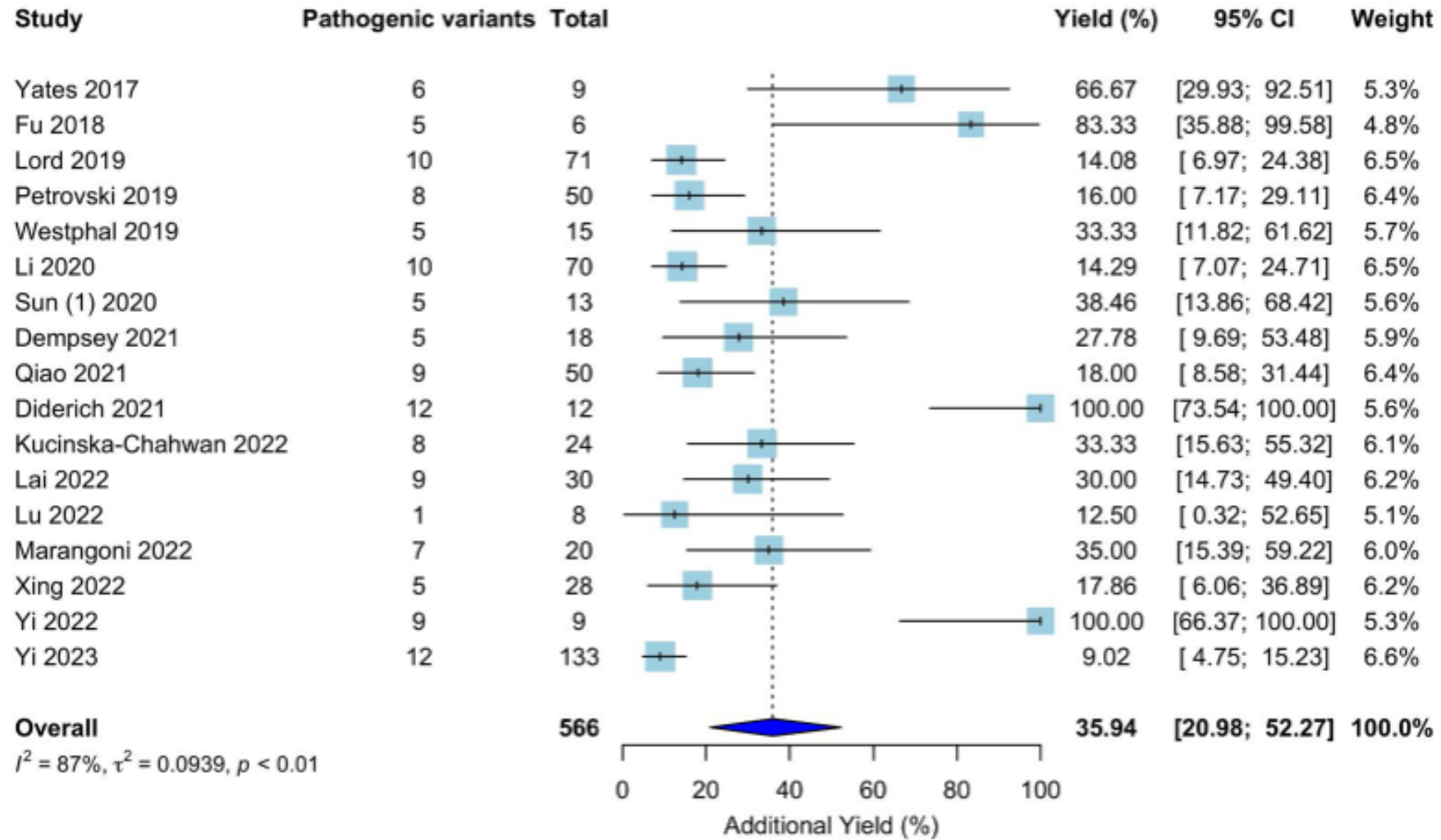
1. Reilly K, Sonner S, McCay N, et al. Rendimiento incremental de la secuenciación prenatal del exoma sobre el microarreglo cromosómico para anomalías cardíacas congénitas: una revisión sistemática y metaanálisis. Prenat Diagn. 2024;44(6-7):821-831. <https://doi.org/10.1002/pd.6581>

Incremental yield for ISOLATED cardiac cases



1. Reilly K, Sonner S, McCay N, et al. Rendimiento incremental de la secuenciación prenatal del exoma sobre el microarreglo cromosómico para anomalías cardíacas congénitas: una revisión sistemática y metaanálisis. Prenat Diagn. 2024;44(6-7):821-831. <https://doi.org/10.1002/pd.6581>

Incremental yield for MULTISYSTEM cardiac cases



1. Reilly K, Sonner S, McCay N, et al. Rendimiento incremental de la secuenciación prenatal del exoma sobre el microarreglo cromosómico para anomalías cardíacas congénitas: una revisión sistemática y metaanálisis. Prenat Diagn. 2024;44(6-7):821-831. <https://doi.org/10.1002/pd.6581>



TABLE 1 Incremental yield, heterogeneity (I^2) and commonest syndromes and genes for each subgroup for any congenital heart abnormality in both isolated and multisystem defects. NB: genotypes were not stated for all cases of causative class IV or V variants.⁴¹




Category	N (%) cases with causative class IV or V variants	Incremental yield (95% CI)	I^2 (%)	Most common genes n(%)	Corresponding syndromes
All cardiac (n = 1957)	261	17.4% (13.5%–21.6%)	75	KMT2D (n = 31, 12.1%)	Kabuki syndrome
Isolated (n = 1227)	113	9.3% (6.6%–12.3%)	53	KMT2D (n = 14, 12.4%)	Kabuki syndrome
Multisystem (n = 566)	126	35.9% (21.0%–52.3%)	87	KMT2D (n = 13, 10.3%)	Kabuki syndrome
Septal: ASD, VSD, AVSD (n = 350)	63	19.6% (10.9%–29.8%)	65	PTPN11 (n = 5, 9.6%)	Noonan syndrome
Subgroup of septal: VSD (n = 249)	49	19.3% (11.1%–28.8%)	57	PTPN11 (n = 3, 6.1%), NIPBL (n = 3, 6.1%), CHD7 (n = 3, 6.1%)	Noonan syndrome Cornelia de Lange syndrome CHARGE syndrome
Subgroup of septal: AVSD (n = 78)	13	21.8% (5.8%–42.6%)	68	ANKRD11 (n = 2, 18.2%), DNAH11 (n = 2, 18.2%), PTPN11 (n = 2, 18.2%)	KBG syndrome Primary Ciliary Dyskinesia Noonan syndrome
Left sided obstructive: mitral stenosis/atresia, aortic stenosis/atresia, hypoplastic/borderline left ventricle, coarctation of aorta n = (263)	35	11.6% (6.3%–17.9%)	46	KMT2D (n = 14, 40%),	Kabuki syndrome
Right sided: Tricuspid stenosis/atresia, pulmonary stenosis/atresia, hypoplastic/borderline right ventricle (n = 172)	27	23.2% (5.9%–45.9%)	84	NONO (n = 5, 18.5%),	Intellectual development disorder, X-linked syndromic 34
Conotruncal: Tetralogy of Fallot, common arterial trunk, transposition of the great arteries, double outlet right ventricle, interrupted aortic arch (n = 427)	39	8.0% (4.4%–12.4%)	12	CHD7 (n = 4, 10.3%),	CHARGE syndrome
Complex/Isomerism: Left/Right atrial isomerism, double inlet left ventricle, single ventricle/complex congenital heart disease (n = 131)	28	35.2% (19.7%–65.3%)	85	KMT2D (n = 3, 10.7%)	Kabuki syndrome

Abbreviations: ASD, atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; VSD, ventricular septal defect.

1. Reilly K, Sonner S, McCay N, et al. Rendimiento incremental de la secuenciación prenatal del exoma sobre el microarreglo cromosómico para anomalías cardíacas congénitas: una revisión sistemática y metaanálisis. Prenat Diagn. 2024;44(6-7):821-831. <https://doi.org/10.1002/pd.6581>

REVIEW **OPEN ACCESS**

Yield of Whole Genome Sequencing for Pathogenic Single Nucleotide Variants in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hiba J. Mustafa¹  | Parisa Najjarasl² | Faezeh Aghajani³ | Enaja V. Sambatur³ | Andrew Rodenbarger^{1,4}  | Stephanie Guseh^{3,5} | Amy E. Roberts^{6,7} | Alireza A. Shamshirsaz³ 

- Estudio genético previo negativo: cariograma/FISH/ microarray
- Este estudio se centró en variantes de un solo nucleótido (SNV) y no incluyó variantes del número de copias (CNV).



TABLE 4 | Yield of whole genome sequencing by classification type for pathogenic/likely pathogenic variants.

Classification	Studies (n)	WGS positive (n)	Total WGS (n)	Pooled proportion % (95% CI)
All cases	14 [27–40]	165	933	17.83% (10.20%–26.78%)
Isolated CHD ^a	10 [27, 29, 30, 32, 34, 35, 37–40]	38	418	9.83% (0.51%–25.20%)
Syndromic CHD ^b	11 [27, 29, 31–35, 37–40]	117	444	22.36% (13.26%–32.27%)
CHD with extracardiac anomalies ^c	11 [27, 29, 31–35, 37–40]	115	441	21.66% (12.60%–32.08%)

Abbreviations: CHD, congenital heart disease; CI, confidence interval; WGS, whole genome sequencing.

^aIsolated CHD: No other abnormalities.

^bSyndromic CHD: Presence of other structural anomalies, developmental abnormalities, or distinctive features.

^cCHD with extracardiac anomalies: Based on structural findings alone not accounting developmental abnormalities (was used as a proxy for the classification possible prenatally where only structural anomalies and not developmental outcomes can be assessed).