

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Diagnóstico genético en malformaciones del Sistema Nervioso Central

Dra. Paula Zuazagoitia R.

Mayo 2026

Introducción

Prevalencia anomalías SNC

48% aisladas

Europa (EUROCAT):
9,5 por 10,000 partos

25% anomalías no
SNC

27% alteraciones
genéticas

Importancia del estudio genético:

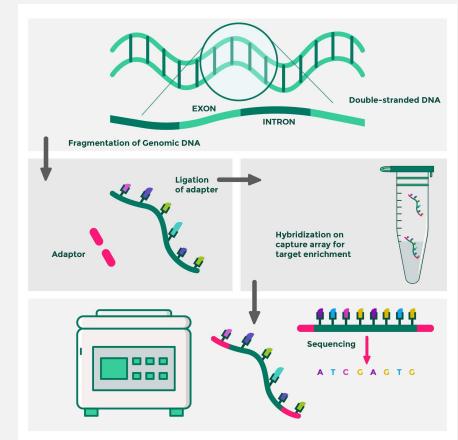
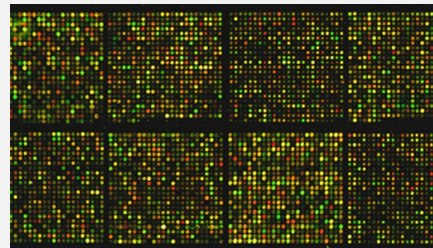
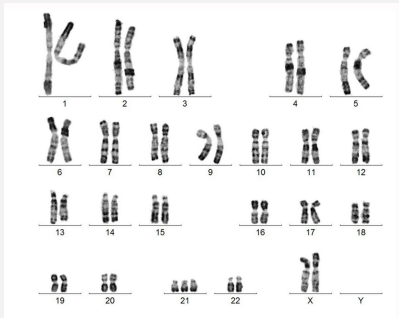
- Manejo obstétrico, de genetista, neonatología, cirugía pediátrica individualizado
- Mejor consejería
- Decisión de los padres sobre conducta a seguir

Detección de alteraciones genéticas en fetos con anomalía estructural

Hasta 30%

6% de rendimiento

8,5% de rendimiento





Rendimiento en Sistema Nervioso Central

Cariotipo

Evaluation of prenatal central nervous system anomalies: obstetric management, fetal outcomes and chromosome abnormalities

Ann Gee Tan, Neha Sethi and Sofiah Sulaiman*

Cohorte de 365 fetos con anomalías SNC
VMG más frecuente (23,36%)
Cariotipo en 108 casos

Objetivo: analizar rendimiento de cariotipo.

49%

Table 3 Chromosomal abnormalities in 87 cases

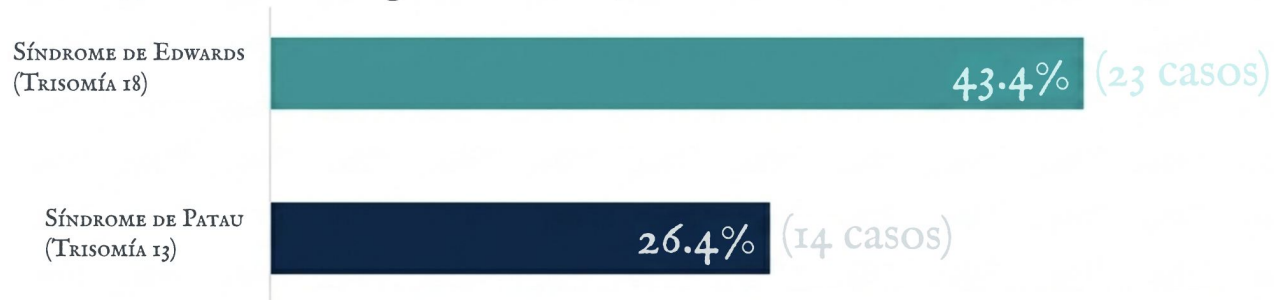
Types of CNS anomalies	Normal karyotype (n, %)	Abnormal karyotype				
		Patau (n, %)	Edward (n, %)	Down (n, %)	Turner (n, %)	Miscellaneous (n, %)
<i>Neural tube defect</i>						
- Anencephaly	-	-	-	-	-	-
- Encephalocele	4 (4.60)	-	1 (1.15)	-	-	-
-Meningocele	1 (1.15)	-	-	-	-	-
-Myelomeningocele	2 (2.30)	1 (1.15)	-	-	-	-
-Spina bifida occulta	-	-	-	-	-	-
- Unclassified closed spina bifida	3 (3.45)	-	-	-	-	-
-Unclassified NTD	-	-	-	-	-	-
Ventriculomegaly	24 (27.59)	4 (4.60)	5 (5.75)	5 (5.75)	-	3 (3.45)
Holoprosencephaly	7 (8.05)	7 (8.05)	3 (3.45)	-	-	1 (1.15)
Microcephaly	2 (2.30)	2 (2.30)	-	1 (1.15)	-	-
<i>Cysts</i>						
- arachnoid cyst	1 (1.15)	1 (1.15)	-	-	-	-
- choroid plexus cyst	-	-	6 (6.90)	1 (1.15)	-	-
Cystic hygroma	7 (8.05)	1 (1.15)	-	-	5 (5.75)	-
Chiari Type II malformation	2 (2.30)	-	1 (1.15)	-	-	-
Dandy Walker malformation	5 (5.75)	4 (4.60)	4 (4.60)	-	-	-
Cerebellar disorder	5 (5.75)	1 (1.15)	-	1 (1.15)	-	-
Megacisterna magna	3 (3.45)	-	6 (6.90)	-	-	1 (1.15)
Agnesis of corpus callosum (ACC)	2 (2.30)	1 (1.15)	-	1 (1.15)	-	-
Other spinal malformations	7 (8.05)	1 (1.15)	-	-	-	-
<i>Miscellaneous</i>						
-sacroccygeal teratoma	-	-	-	-	-	-
-cerebral atrophy	-	-	-	-	-	-
-wide CSP	-	-	1 (1.15)	-	-	-
-absent CSP	1 (1.15)	-	2 (2.30)	-	-	-
-megalencephaly	-	-	-	-	-	-
-hydranencephaly	-	-	-	-	-	-
-intracranial haemorrhage	-	-	-	-	-	-
-intracranial tumour	-	-	-	-	-	-

Cariotipo

Evaluation of prenatal central nervous system anomalies: obstetric management, fetal outcomes and chromosome abnormalities

Ann Gee Tan, Neha Sethi and Sofiah Sulaiman*

De los 53 casos con cariograma anormal, dos síndromes concentran casi el 70%:



49%

Mayor probabilidad de resultado anormal:

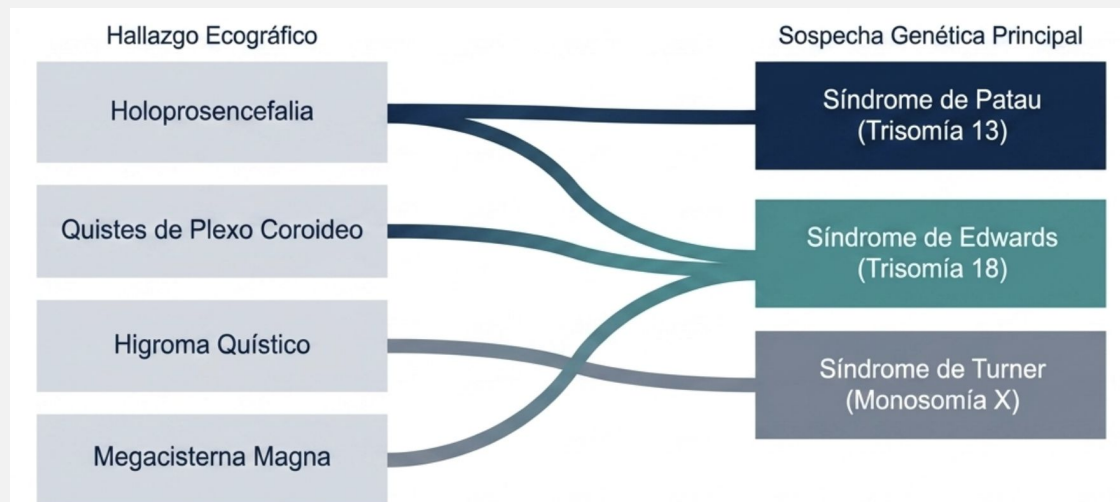
- Anomalías en múltiples sistemas
- Mayor edad materna

Cariotipo

Evaluation of prenatal central nervous system anomalies: obstetric management, fetal outcomes and chromosome abnormalities

Ann Gee Tan, Neha Sethi and Sofiah Sulaiman*

Correlación con el fenotipo



49%

CMA vs WES

Diagnostic performance of chromosomal microarray and whole exome sequencing in fetal structural anomalies: a single-center retrospective study

Leyla Özer^{1*}, Süleyman Aktuna¹ and Evrim Ünsal²

(-)

Table 1 Diagnostic yields of CMA and WES by phenotypic group

Phenotypic Group	CMA Diagnostic Yield (%) n:310	WES Diagnostic Yield (%) n:81
Central Nervous System/Cranial Anomalies	5.5%	46.1%
Skeletal System Anomalies	8.8%	38.8%
Hydrops Fetalis	8.0%	33.3%
Cardiovascular System Anomalies	12.0%	33.3%
Multisystem Anomalies	9.5%	28.5%
Urogenital Anomalies/Oligohydramnios	5.5%	28.5%
Digestive System Anomalies/Polyhydramnios	4.1%	33.3%
Increased Nuchal Translucency (NT)	8.5%	0%
Cystic Hygroma	6.6%	0%

Abbreviations: LP likely pathogenic, P pathogenic, VUS variant of unknown significance

En general:

8,4% CNV P/LP/VUS

33% variantes P/LP/VUS

n=391 fetos

CMA vs WES

Diagnostic performance of chromosomal microarray and whole exome sequencing in fetal structural anomalies: a single-center retrospective study

Leyla Özer^{1*}, Süleyman Aktuna¹ and Evrim Ünsal²

5,5%

Rendimiento CMA en SNC

Quiste del plexo coroideo (Caso 1, junto con onfalocele y cardiomegalia)	Delección 7q32.2q34 (11,5 MB) (Patogénica)
Craneosinostosis (Caso 7, junto con anomalías esqueléticas y urológicas)	Delección 17q21.31 (522 kb) (VUS)
Espina bífida, quiste del plexo coroideo (Caso 17)	Delección 2q13 (514 kb) (VUS)

Quiste de Plexo Coroideo

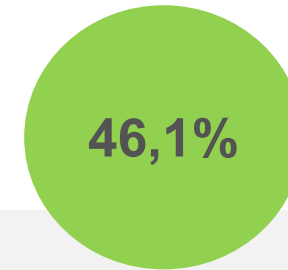


Prueba genética	QPC aislados	QPC con anomalías asociadas	Indicación según guías
Cariotipo	0-5.3% (aneuploidías)	~33%	No recomendado solo por QPC aislados; indicado si anomalías asociadas
CMA	4.1% global (1.3% CNVs adicionales sobre cariotipo)	Mayor rendimiento (6-13%)	Puede considerarse; rendimiento incremental modesto sobre cariotipo
Exoma (WES)	No estudiado específicamente; no indicado	22-46% en anomalías estructurales verdaderas del SNC	No indicado para QPC aislados; reservado para malformaciones estructurales

CMA vs WES

Diagnostic performance of chromosomal microarray and whole exome sequencing in fetal structural anomalies: a single-center retrospective study

Leyla Özer^{1*}, Süleyman Aktuna¹ and Evrim Ünsal²



Rendimiento WES en SNC

Quiste de fosa posterior, hipoplasia cerebelosa, ACC, VMG, cráneo en forma de fresa	FKRP	Distrofia muscular-distroglucanopatía.
Cráneo en trébol (+ anomalías esqueléticas)	ROR2	Síndrome de Robinow Síndrome de Van Maldergem.
Anomalía cerebral (+ anomalías esqueléticas e intestinales)	ARSL	Condrodisplasia punctata Síndrome de Sotos.
VMG (+ agenesia renal).	FGFR2	Síndrome de Apert.
Craneosinostosis (+ anomalías esqueléticas severas).	FGFR3	Acondroplasia.
Hidrocefalia, anomalía morfología cerebral.	CSF1R	Anomalías cerebrales, neurodegeneración y disosteosclerosis.
Cráneo anormal, microcefalia (+ OHA y polidactilia).	B9D2	Síndrome de Joubert 34 / Síndrome de Meckel tipo 10.
QPC (+ NT aumentada y anomalía cardíaca).	NOTCH1	Síndrome de Adams-Oliver 5 / Enfermedad de la válvula aórtica 1.
Atrofia cerebelar, QPC, hipoplasia cerebelosa, VMG	PKD1	Enfermedad Renal Poliúística.
Anomalía cerebral (+hidronefrosis).	MED12	Síndrome de Hardikar.
DTN (+ hidronefrosis).	VANGL2	Defectos del tubo neural.
Malformación cortical, atrofia cortical, hipoplasia cerebelosa, ventriculomegalia (+RCF y contracturas).	THOC6	Síndrome de Beaulieu-Boycott-Innes Displasia cortical compleja con otras malformaciones cerebrales tipo 13.
ACC, encefalocele occipital, VMG (+ polidactilia).	TCTN2	Síndrome de Meckel 8.

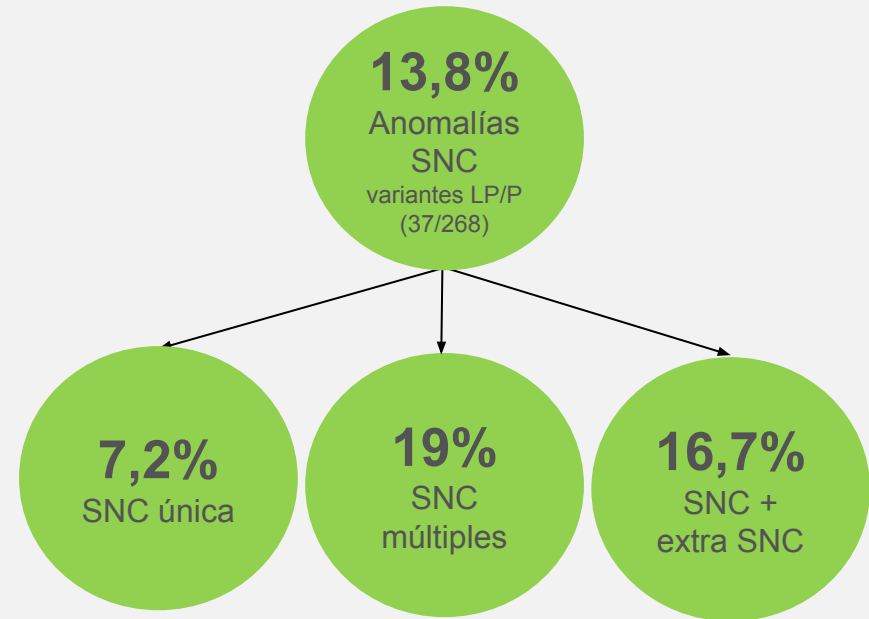
Anomalías sólo SNC

Fetal central nervous system anomalies: When should we offer exome sequencing?

Cohorte de 268 fetos con anomalías del SNC (estudio UK PAGE y US CUIMC).

Cariotipo y CMA normales.

Realizaron exoma (ES) trío y consideraron variantes probablemente patogénicas y patogénicas (LP/P) como causativas de los fenotipos



WES



Received: 3 February 2022 | Revised: 6 April 2022 | Accepted: 7 April 2022

DOI: 10.1002/pd.6145

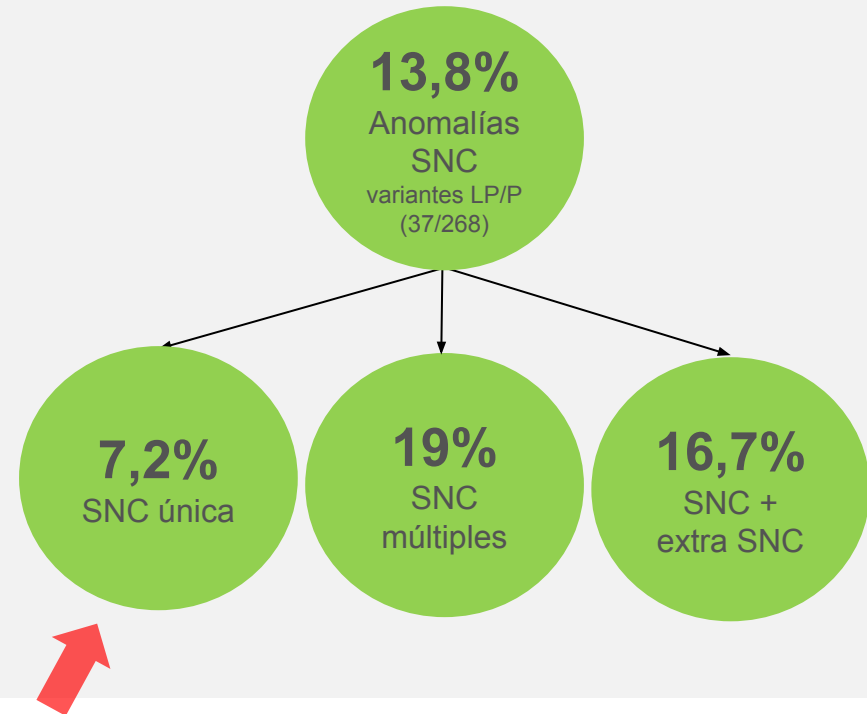
ORIGINAL ARTICLE

PRENATAL
DIAGNOSIS WILEY

Fetal central nervous system anomalies: When should we offer exome sequencing?

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

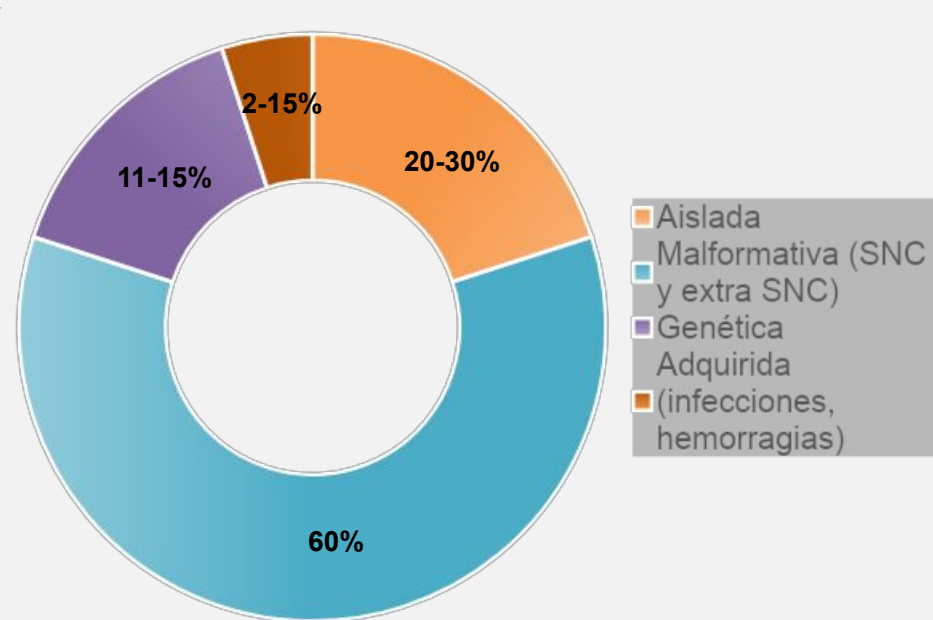
	N	LP/p finding on ES (%)	Genes involved
Isolated, single CNS anomaly	97	7 (7.2)	
Mild ventriculomegaly	23	3 (13.0)	CHD7 ^a , B3GLCT ^a , ARID1A
Moderate ventriculomegaly	15		
Severe ventriculomegaly	18	1 (5.6)	KIDINS220
Unknown severity of ventriculomegaly	8		
Agnesis of the corpus callosum	10	3 (30.0)	L1CAM^a, 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 ^a , C5ORF42, CHD7 ^a , GPM2, TUBB3, ARMC9, RAC1, OCRL, TUBA1A, ASPM, TUBB ^a , PIK3R2
Anomalies in multiple organ systems including CNS	108	18 (16.7)	TSC2 ^a , TMEM67 ^a , SCN2A ^a , COL4A1 ^a , CE0, CC2D2A, FLVCR2 ^a , FGFR2, PORCN, CPT2, TCTN2 ^a , TMEM67 ^a , PEX1, ISPD, CHD7, CDKN1C ^a , RAB23 ^a , TCTN3





Anomalías de SNC

Ventriculomegalia



Ventriculomegalia

Cariotipo

Meta Analysis

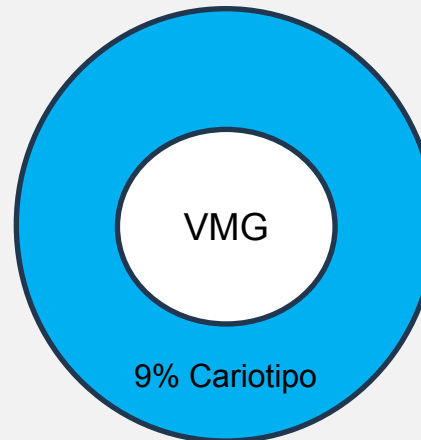
Chinese Medical Journal*

Chromosomal microarray analysis vs. karyotyping for fetal ventriculomegaly: a meta-analysis

Metaanálisis, 23 estudios, 1635 fetos con VMG

Definiciones:

- VMG leve: 10 - <15 mm
- VMG severa: \geq 15 mm



VMG leve: 9%
VMG severa: 5%

VMG aislada: 3%
VMG no aislada: 13%

Las anomalías numéricas representan el 63% de los casos detectados con cariotipo, siendo **T21** la más frecuente (32,5%), luego **T18 y T13** (5,7% cada una)

Ventriculomegalia

Microarray cromosómico

Meta Analysis

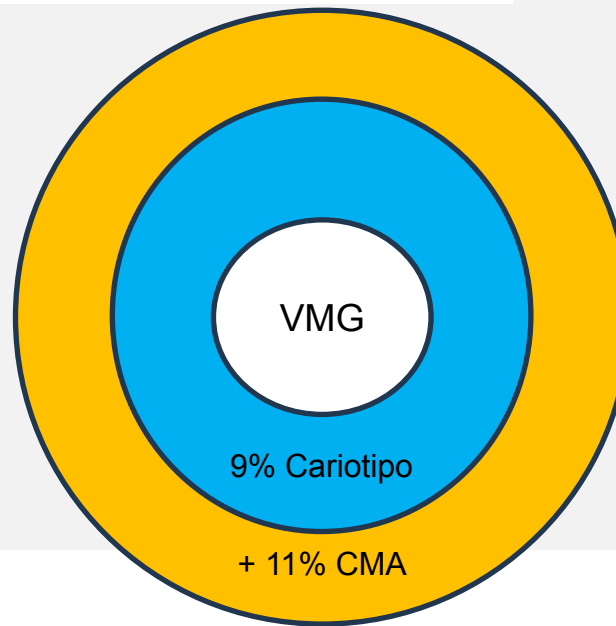
Chinese Medical Journal*

Chromosomal microarray analysis vs. karyotyping for fetal ventriculomegaly: a meta-analysis

Metaanálisis, 23 estudios, 1635 fetos con VMG

Definiciones:

- VMG leve: 10 - <15 mm
- VMG severa: ≥ 15 mm



Detecta CNV, pero también VOUS, que supone un desafío en la asesoría.

Ventriculomegalia

Exoma

Original Investigation | Genetics and Genomics

Molecular Diagnostic Yield of Exome Sequencing in Patients With Congenital Hydrocephalus A Systematic Review and Meta-Analysis

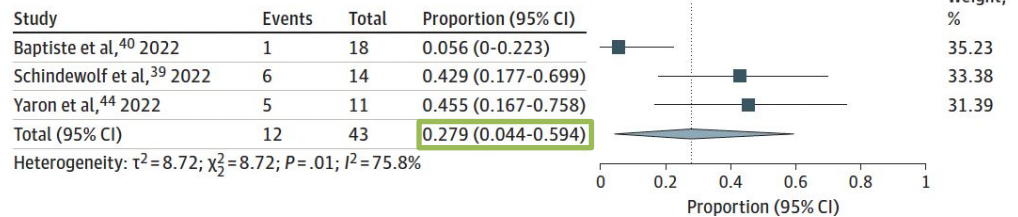
	N	LP/p finding on ES (%)	Genes involved
Mild ventriculomegalia	23	3 (13.0)	CHD7, B3GLCT3, ARID1A
Moderate ventriculomegalia	15		
Severe ventriculomegalia	18	1 (5.6)	KIDINS220

Baptiste C, et al. Prenat Diagn. 2022;42(6):710-21.

RS y metaanálisis

Evaluación del rendimiento de ES en 538 casos (9 estudios) con hidrocefalia congénita o VMG severa (≥ 16 mm).

C Individuals with only ventriculomegalia



Rendimiento global: 37,9%

VMG severa: 27,9%

Ventriculomegalia

Causas genéticas

TABLE 2 Genetic conditions associated with ventriculomegaly

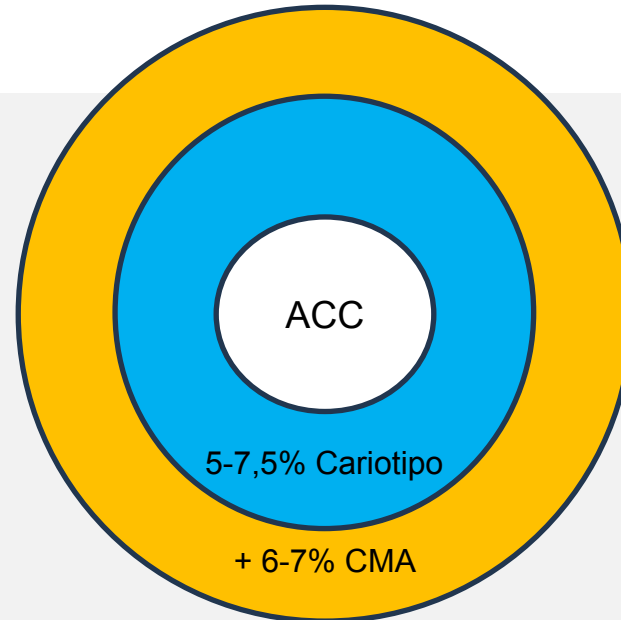
Genetic disorders	CNS findings
Chromosomal disorders	
Trisomy 21	Ventriculomegaly, holoprosencephaly
Trisomy 18	Ventriculomegaly, large choroid plexus cyst, cerebellar hypoplasia, mega cisterna magna, holoprosencephaly, dysgenesis of corpus callosum, spina bifida
Trisomy 13	Ventriculomegaly, cerebellar hypoplasia, mega cisterna magna, holoprosencephaly, agenesis of corpus callosum, microcephaly

Non-chromosomal disorders	
X-linked hydrocephalus <i>L1CAM, AP1S2</i>	Ventriculomegaly, agenesis/dysgenesis of corpus callosum, adducted thumbs
Ciliopathies (e.g., Meckel-Gruber syndrome*, Joubert Syndrome) Meckel-Gruber syndrome (<i>MKS1, TMEM216, TMEM67, TMEM107, TTC21B, TMEM107, CC2D2A, CEP290, RPGRIPL1, TCTN2</i>) Acrocallosal syndrome (<i>KIF7, GLI3</i>)	*Ventriculomegaly, occipital encephalocele, vermian and cerebellar hypoplasia, microcephaly, agenesis of corpus callosum, holoprosencephaly, anencephaly
Dystroglycanopathies (e.g., Walker-Warburg syndrome*) Walker-Warburg syndrome (<i>POMT1, POMT2, FKRP, Fukutin, ISPD, CTDC2, TMEM5, POMGNT1, B3GALNT2, GMPPB, B3GNT1</i>)	*Ventriculomegaly, malformation of cortical development, cerebellar anomalies, occipital cephalocele, agenesis/dysgenesis of corpus callosum, brainstem abnormalities (Z-shape), eye anomalies
Tubulinopathies (e.g., TUBA1A) <i>TUBA1A, TUBA8, TUBB2B, TUBB3, TUBB5, TUBG1</i>	Ventriculomegaly, malformation of cortical development, dysgenesis of basal ganglia, agenesis/dysgenesis of corpus callosum, cerebellar dysgenesis/hypoplasia, midbrain abnormalities
Others	Congenital disorders of glycosylation N- and O-linked disorders; <i>PMM2</i> is most common Congenital hydrocephalus <i>EML1, MPDZ</i> , Alkura-Raymond syndrome (<i>KIAA1109</i>) Other metabolic disorders Pyruvate dehydrogenase complex deficiency, Smith-Lemli-Opitz syndrome, mucopolysaccharidoses



Agencia de Cuerpo Calloso

Agenesia de Cuerpo Calloso



Juntos no superan el 15-20%

Tipo de alteración	Síndrome	Cromosomas/genes comprometidos
Cromosómicas	Aneuploidías	Trisomías 13, 18, 21, Trisomía 8 en mosaico y Monosomía X
Deleciones/duplicaciones	Síndrome de microdelección 1q43q44	ZBTB18, HNRNPU
	Síndrome de duplicación/delección invertida 8p	ARHGEF10, CSMD1
	Microdelección 6q27	DLL1
	Síndrome de Koolen-de Vries (Microdelección 17q21.31)	KANSL1

Sin embargo, la mayoría de las causas genéticas son monogénicas...

Agenesia de Cuerpo Calloso



Tipo de alteración	Síndrome	Cromosomas/genes comprometidos
Monogénicos Autosómicos Dominantes	Síndrome de FOXC1	FOXC1
	Síndromes de sobrecrecimiento y craneofaciales	NSD1 (Síndrome de Sotos), GLI3 (Síndrome de Greig), FGFR2(Síndrome de Apert)
	Síndromes de Coffin-Siris y Baraitser-Winter	Complejo ARID/SMARC/SOX(Coffin-Siris), ACTB/ACTG1 (Baraitser-Winter)
Monogénicos Autosómicos Recesivos	Tubulinopatías	TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, TUBB
	Síndrome Acrocalloso (Ciliopatía)	KIF7, GLI3
	Síndrome de Andermann (Neuropatía sensitivomotora)	SLC12A6
	Epilepsia dependiente de piridoxina	ALDH7A1
	Síndrome del cerebro dividido	DCC, ROBO3 (Bialélicos)
	Displasia Septo-Óptica (SOD)	HESX1, SOX2, SOX3, OTX2 (Pueden ser recesivos o dominantes)
	Ciliopatías severas y síndromes renales	Síndrome de Joubert (AHI1, CEP290, etc.), Síndrome de Meckel (TMEM67, etc.)
Monogénicos Ligados al Cromosoma X	Síndrome de Aicardi	Gen candidato desconocido (Región Xp22)
	Síndrome de Proud (ACC con genitales anormales)	ARX
	Deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa	PDHA1 (principalmente)
	Síndrome L1 y otros síndromes asociados a retraso	L1CAM (Síndrome L1), MED12 (Síndromes de Opitz-Kaveggia y Lujan-Fryns)

Agenesia de Cuerpo Calloso



Diagnostic yield of exome sequencing in prenatal agenesia of corpus callosum: systematic review and meta-analysis

RS y metaanálisis

15 estudios, 268 ACC diagnosticados prenatal: aplicaron **exoma posterior a un CMA negativo**.

**ACC:
43%**

Group	Studies (n)	P/LP (n)	ACC cases (n)	PP (95% CI) (%)	I ² (%)
All ACC*	15	100	268	43 (31–56)	64
Isolated ACC†	9	24	102	32 (18–51)	37
ACC with other cranial anomalies	10	36	88	43 (30–57)	29
ACC with extracranial anomalies	12	35	66	55 (35–73)	41

Variantes P/LP

Gran heterogeneidad genética: identificaron 116 variantes genéticas en 83 genes.
 Más frecuente: *TUBA1A* (6%), *L1CAM* (5,2%), *FGFR2* (4,3%) y *ARID1B* (3,4%).

Agenesia de Cuerpo Calloso



Diagnostic yield of exome sequencing in prenatal agenesis of corpus callosum: systematic review and meta-analysis

RS y metaanálisis

15 estudios, 268 ACC diagnosticados prenatal: aplicaron **exoma posterior a un CMA negativo.**

**ACC:
43%**

Se recomienda realizar exoma en ACC con CMA negativo, incluso si es aislada, ya que hasta en un tercio puede encontrar alteración genética.

Agenesia de Cuerpo Calloso



Prueba genética	Rendimiento global	ACC aislada	ACC no aislada
Cariotipo	9.1%	8.0%	9.6%
CMA	11.8-14.3%	9.5%	16.1%
Exoma (tras CMA negativo)	23-46.2%	32-40%	43-55%
Rendimiento combinado	~35-50%	~30-40%	~45-60%



Malformaciones del Desarrollo Cortical

Malformaciones del Desarrollo Cortical

Review

Prenatal Diagnosis of Malformations of Cortical Development: A Review of Genetic and Imaging Advances

RS con 58 estudios 2017-2025 con MDC de diagnóstico prenatal (237 casos)

Table 1. Distribution of phenotypes in fetal malformations of cortical development.

Classification	Phenotype	Number	Total
Type I 62,9%	Microcephaly	45,1%	107
	Macrocephaly		39
	Megalencephaly		2
	Hemimegalencephaly		1
Type II	Pachygyria-lissencephaly		22
	Abnormal gyration/sulcation		26
	Polymicrogyria		7
	Heterotopia		3
	Others		3
Type III	Focal cortical dysplasia		3
Type I + II	Microcephaly + Abnormal gyration		9
	Macrocephaly + Abnormal gyration		8
	Megalencephaly + Abnormal gyration		2
	Micro-lissencephaly		5

	CMA	WES
Microcefalia	2-5%	17-24%

- Anomalías cromosómicas: triploidías, trisomías 16, 13, 14, 21, 22, monosomía X
- **Deleción 17p13.3 (Sd. Miller-Dieker y LIS aislada)**
- Deleción 4p16.3

Microcephaly, microencephaly

MFSD2A, STIL, SASS6, ASPM, KIF14, NCAPH, BUB1, PDCD6IP, COPB2, CEP135, WDFY3, CENPE, LMNB1, CDK6, MAP11, MCPH1, CDK5RAP2, NCAPD3, NCAPD2, PHC1, NUP37, CIT, ANKLE2, CENPJ, KNL1(CASC5), CEP152, LMNB2, WDR62, ZNF335, RRP7A

Malformaciones del Desarrollo Cortical



Review

Prenatal Diagnosis of Malformations of Cortical Development: A Review of Genetic and Imaging Advances

RS con 58 estudios 2017-2025 con MDC de diagnóstico prenatal (237 casos)

	CMA	WES
Microcefalia	2-5%	17-24%
Macrocefalia	¿?	39%

Macrocephaly and brain overgrowth *CHD8, EXT2, HERC1, MTF, NFIB, PAK1, **PTEN**, RIN2, RNF135, SPOP, TBC1D7, TRIO, ZBTB7A, AKT1, GCDH, GFAP, HEXB, NDUFS4, PIK3C.*
Other genes in **PI3K/AKT/mTOR pathway**

Vía RAS-MAPK (FGFR3): macrocefalia aislada

Malformaciones del Desarrollo Cortical



Review

Prenatal Diagnosis of Malformations of Cortical Development: A Review of Genetic and Imaging Advances

Dado que los algoritmos bioinformáticos actuales permiten que WES detecte CNVs clínicamente significativas y que la mayoría de las MDC obedecen a mutaciones monogénicas, se recomienda fuertemente que WES prenatal sea adoptado como la herramienta genética diagnóstica de primera línea frente a MDC.

Malformaciones del Desarrollo Cortical

Polimicrogria

CNVs: poco frecuentes

Copy number variants associated with polymicrogyria		
Deletion	1p36.3	BPP ⁹⁰
Duplication	2p13p23	BPP ⁹⁰
Deletion	4q21q22	CBLH BPP ⁹⁰
Deletion	6q26q27	ACC PNH BDP ^{90,91}
Deletion	13q3	BPP ⁹⁰
Deletion	18p11	BPP ⁹⁰
Deletion	21q2	BPP ⁹⁰
Deletion	22q11.2	DiGeorge syndrome ⁹²

Genes más comúnmente descritos

Polimicrogria

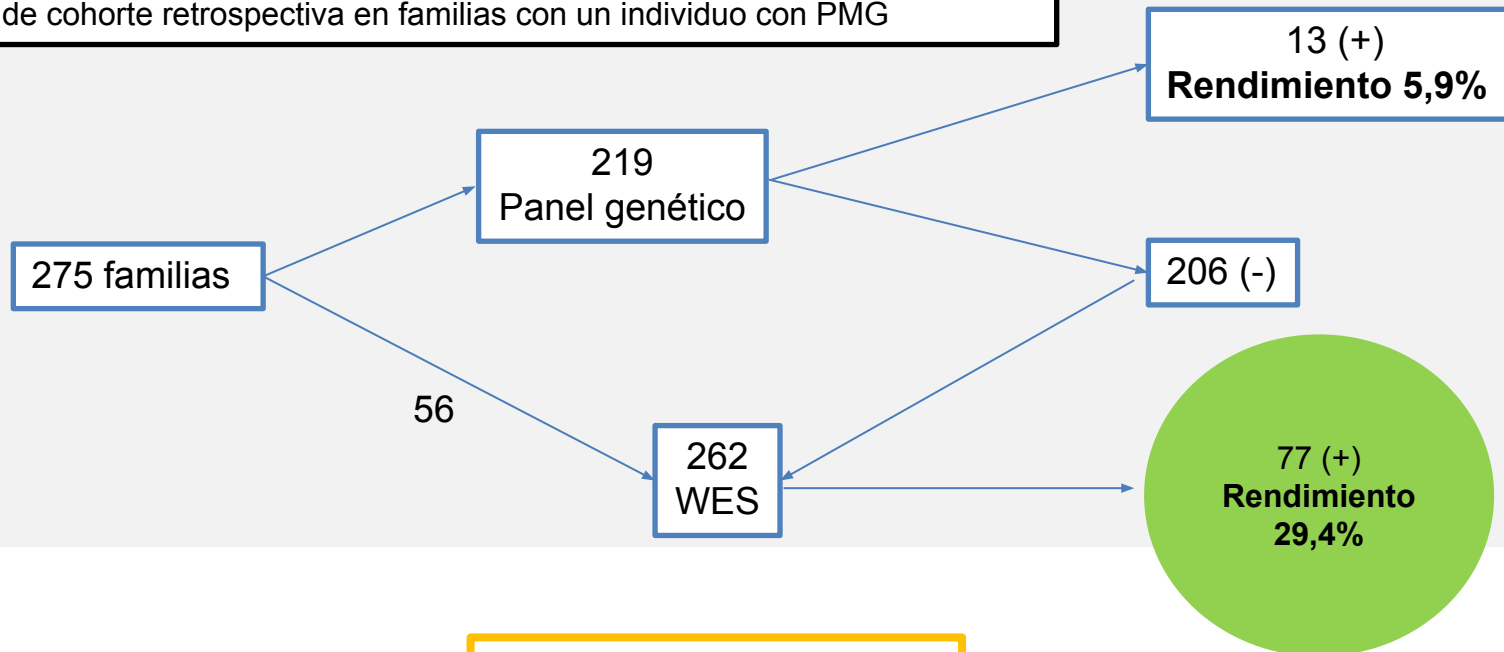
AKT3, CCND2, PIK3R2, RTTN, PIK3CA, OCLN, ADGRG1, TUBB2B, PI4KA, COL3A1, ATP1A2, WDR62, FKTN, KIFBP, FIG4, TUBA1A, SNAP29, NEDD4L, ATP1A3, HSD17B4, POMT2, LAMC3, GRIN1, MAN2C1, COL18A1, GPSM2, CCDC88A, ATN1, TMX2, MNI, DEPDC5, DYNC1H1, COL4A1, COL4A2, TUBB3, ARX

Polimicrogiria

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Exome Sequencing and the Identification of New Genes and Shared Mechanisms in Polymicrogyria

Análisis de paneles de secuenciación y exoma en muestras acumuladas de cohorte retrospectiva en familias con un individuo con PMG

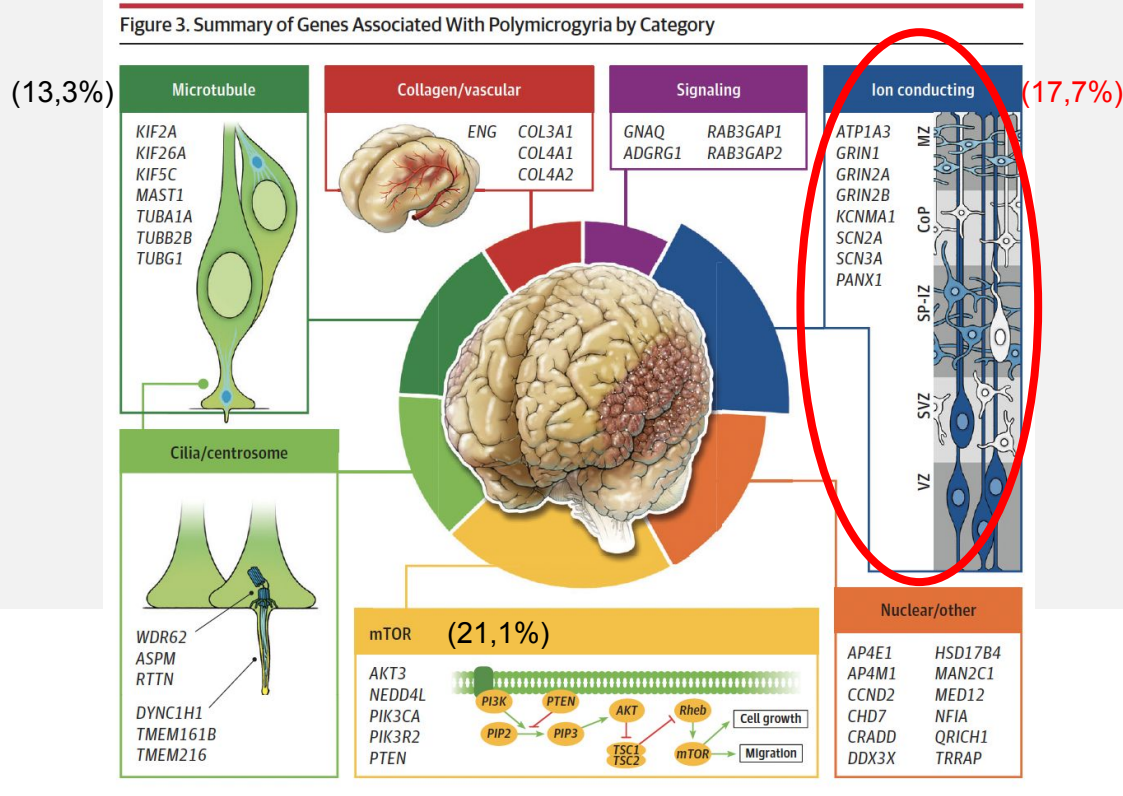


*Aplicaron CNV: 4,4% rendimiento

Polimicrogiria

JAMA Neurology | Original Investigation

Exome Sequencing and the Identification of New Genes and Shared Mechanisms in Polymicrogyria



PMG
29,4%

PMG aislada/no aislada es suficiente para indicar WES.
Los paneles genéticos de MDC no son suficientes, ya que excluyen una gran proporción de genes causales, como los de canalopatías.

Malformaciones del Desarrollo Cortical



Vía molecular	Proceso afectado	Genes principales	MDC resultante
Microtúbulos/tubulinas	Migración, división celular	TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, TUBG1, DYNC1H1, KIF2A, KIF5C	Lisencefalia, PMG, microcefalia
Reelina-LIS1	Migración neuronal	PAFAH1B1, DCX, RELN, VLDLR	Lisencefalia, SBH
PI3K-AKT-mTOR	Proliferación, crecimiento celular	MTOR, PIK3CA, AKT3, RHEB, PTEN, TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3	Megalencefalia, HME, FCD2
Actina/citoesqueleto	Adhesión, migración	FLNA, ARFGEF2, ACTB, ACTG1	PVNH, Baraitser-Winter
Glicosilación (α-dístroglicano)	Membrana basal, migración	POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRP, LARGE1	Cobblestone/lisencefalia tipo 2
Centrosoma/cilio primario	División celular, señalización	ASPM, WDR62, CDK5RAP2, RTTN, OFD1	Microcefalia, MDC

51% de variantes patogénicas serían de novo

Conclusiones



Importancia del fenotipo: es importante para la búsqueda e interpretación de las pruebas genéticas. Sin embargo, se debe considerar que en vida prenatal es limitado.

Cariotipo se debe considerar como prueba inicial ante anomalías del SNC.

Si bien el CMA es una herramienta inicial que puede ser útil, el WES debe integrarse en el protocolo de diagnóstico prenatal para los fetos que presentan malformaciones en el sistema nervioso central, ya que mejora de forma drástica las probabilidades de encontrar la etiología genética.

Parece razonable, sobre todo en malformaciones múltiples, agenesia de CC aislada, MDC, continuar con WES por sobre CMA.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Diagnóstico genético en malformaciones del Sistema Nervioso Central

Dra. Paula Zuazagoitia R.

Mayo 2026