



ARTIGO ORIGINAL

## Microarray-based comparative genomic hybridization analysis in neonates with congenital anomalies: detection of chromosomal imbalances<sup>☆</sup>



Luiza Emy Dorfman<sup>a</sup>, Júlio César L. Leite<sup>b</sup>, Roberto Giugliani<sup>a,b</sup> e Mariluce Riegel<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 27 de fevereiro de 2014; aceito em 28 de abril de 2014

### KEYWORDS

Birth defects;  
Congenital anomalies;  
Newborn selective screening;  
Chromosomal abnormalities;  
Molecular cytogenetics;  
Array-CGH

### Abstract

**Objective:** To identify chromosomal imbalances by whole-genome microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) in DNA samples of neonates with congenital anomalies of unknown cause from a birth defects monitoring program at a public maternity hospital.

**Methods:** A blind genomic analysis was performed retrospectively in 35 stored DNA samples of neonates born between July of 2011 and December of 2012. All potential DNA copy number variations detected (CNVs) were matched with those reported in public genomic databases, and their clinical significance was evaluated.

**Results:** Out of a total of 35 samples tested, 13 genomic imbalances were detected in 12/35 cases (34.3%). In 4/35 cases (11.4%), chromosomal imbalances could be defined as pathogenic; in 5/35 (14.3%) cases, DNA CNVs of uncertain clinical significance were identified; and in 4/35 cases (11.4%), normal variants were detected. Among the four cases with results considered causally related to the clinical findings, two of the four (50%) showed causative alterations already associated with well-defined microdeletion syndromes. In two of the four samples (50%), the chromosomal imbalances found, although predicted as pathogenic, had not been previously associated with recognized clinical entities.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.007>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Dorfman LE, Leite JC, Giugliani R, Riegel M. Microarray-based comparative genomic hybridization analysis in neonates with congenital anomalies: detection of chromosomal imbalances. J Pediatr (Rio J). 2015;91:59–67.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [mriegel@hcpa.ufrgs.br](mailto:mriegel@hcpa.ufrgs.br) (M. Riegel).

**PALAVRAS-CHAVE**

Defeitos congênitos;  
Anomalias congênitas;  
Triagem seletiva de recém-nascidos;  
Anomalias cromossômicas;  
Citogenética molecular;  
CGH-array

*Conclusions:* Array-CGH analysis allowed for a higher rate of detection of chromosomal anomalies, and this determination is especially valuable in neonates with congenital anomalies of unknown etiology, or in cases in which karyotype results cannot be obtained. Moreover, although the interpretation of the results must be refined, this method is a robust and precise tool that can be used in the first-line investigation of congenital anomalies, and should be considered for prospective/retrospective analyses of DNA samples by birth defect monitoring programs.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

### Hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos em neonatos com anomalias congênitas: detecção de desequilíbrios cromossômicos

**Resumo**

*Objetivo:* Identificar desequilíbrios cromossômicos por meio da hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos (CGH-array) em amostras de DNA de neonatos com anomalias congênitas de causa desconhecida de um programa de monitoramento de defeitos congênitos em uma maternidade pública.

*Métodos:* Uma análise genômica cega foi realizada retrospectivamente em 35 amostras armazenadas de DNA de neonatos nascidos entre julho de 2011 e dezembro de 2012. Todas as possíveis variações no número de cópias (CNVs) de DNA foram comparadas com as relatadas em bases de dados genômicas públicas, e sua relevância clínica foi avaliada.

*Resultados:* De um total de 35 amostras testadas, foram detectados 13 desequilíbrios genômicos em 12/35 casos (34,3%). Em 4/35 casos (11,4%), os desequilíbrios cromossômicos poderiam ser definidos como patogênicos; em 5/35 (14,3%) deles foram identificadas CNVs de DNA de relevância clínica incerta; e, em 4/35 (11,4%), foram detectadas variações normais. Dentre os quatro casos com resultados considerados relacionados causalmente aos achados clínicos, 2/4 (50%) apresentaram alterações causais já relacionadas a síndromes de microdeleção bem definidas. Em 2/4 amostras (50%), os desequilíbrios cromossômicos encontrados, embora preditivos como patogênicos, não estavam relacionados anteriormente a entidades clínicas reconhecidas.

*Conclusões:* A análise de CGH-array permitiu maior taxa de detecção de anomalias cromossômicas, e essa determinação é valiosa principalmente em neonatos com anomalias congênitas de etiologia desconhecida ou em casos em que os resultados do cariótipo não podem ser obtidos. Além disso, embora a interpretação dos resultados deva ser refinada, esse método é uma ferramenta robusta e precisa que pode ser usada na investigação de primeira linha de anomalias congênitas e deve ser considerada em análises futuras/retrospectivas de amostras de DNA por programas de monitoramento de defeitos congênitos.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**Introdução**

Embora causas mendelianas, cromossômicas e ambientais tenham sido estabelecidas para muitas anomalias congênitas e transtornos dismórficos corporais, a etiologia precisa de várias dessas doenças ainda não foi identificada. Investigações etiológicas de anomalias congênitas sugerem que 6% dos defeitos congênitos estão relacionados a anomalias cromossômicas.<sup>1</sup> No entanto, a proporção de anomalias cromossômicas em defeitos congênitos pode ser maior. Alguns indivíduos com anomalias congênitas podem ter desequilíbrios genômicos abaixo da resolução (> 5 Mb) da análise cromossômica padrão. Na última década, ocorreram desenvolvimentos significativos na detecção molecular de desequilíbrios cromossômicos, e a sua relação casual com anomalias congênitas e deficiências mentais aumentou. A lacuna considerável entre a resolução para detecção de anomalias cromossômicas com microscopia óptica e

a análise genética molecular foram preenchidas com a introdução de abordagens moleculares, tais como a hibridização genômica comparativa em microarranjos (CGH-array). Atualmente, o CGH-Array é um método poderoso para a detecção simultânea de desequilíbrios cromossômicos e anomalias cromossômicas mais frequentes. O CGH-Array permite a detecção de trissomias e grandes anomalias cromossômicas (já reconhecidas por análise padrão de cariótipo), bem como de desequilíbrios cromossômicos submicroscópicos (deleções, duplicações ou triplicações de qualquer região cromossômica, algumas das quais são reconhecidas por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH)) que resultam em variações no número de cópias (CNVs). Vários estudos mostraram que o uso de tecnologias baseadas em *array* aumentou a taxa de detecção de anomalias cromossômicas para, aproximadamente, 14%-18% em comparação a uma taxa de aproximadamente 3% (excluindo a trissomia 21) usando abordagens citogenéticas padrão

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4154442>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4154442>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)