

RECYT

Year 26 / N° 40 Supplement N° 1 / 2024 / 28–29

Interdisciplinary Circuit for Genomic Studies. Importance of Biomedical Analysis for Genetic Counseling

Circuito Interdisciplinario para Estudio Genómico. Importancia del Análisis Biomédico para el Asesoramiento Genético

B. Casali^{1, *}; F. Villegas¹; M. Vilas¹; G. Gómez Bouza¹; C. Liaudat¹; A. Boywitt¹;
M. C. Fernandez¹; R. Armando¹; C. Arberas¹; G. Ropelato¹; S. Rozental¹

1- Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE)
CONICET–FEI, División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: bcasali@cedie.org.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Currently, cytogenomic studies using array-CGH offer the highest diagnostic performance for the identification of genomic imbalances or CNVs, especially in patients with neurodevelopmental disorders (NDD) and newborns with multiple congenital anomalies (MCA). Although international consensus suggests using these studies as the first diagnostic option, access to them in our country is limited. Here, we present the implementation process of “Cytogenomic Diagnosis in Children’s Hospital Dr. Ricardo Gutiérrez (HNRG)” based on an interdisciplinary work approach to comprehensively address the process of diagnosis, monitoring, and genetic counseling. We began with the implementation process of cytogenomic diagnosis within the framework of research subsidies (FONARSEC 2013, 2017, 2021 from MINCYT/ ANPCyT) and by GCBA (2018, 2020). In the first stage, all the building, equipment, supplies, and training of human resources requirements were established. In the second stage, we worked on the implementation of array-CGH in the internal interdisciplinary network of the Hospital Gutiérrez, and then, we created a network for cytogenomic diagnosis and genetic counseling together with professionals from the Maternidad Sardá Hospital (MS). We included both gender patients aged 2 to 16 years old with NND, dimorphism and normal karyotype, as well as newborns with MCA. We designed patient admission forms from HNRG and MS, and an operational circuit for referrals was formalized. Operational manuals were written specifying consultation circuits, sample referral, and report delivery. The database and coding system for recording information were also designed. The analysis of results, assessment of clinical impact and family risks were carried out within the framework of systematic and interdisciplinary meetings. We included 78 patients (73 NND and 5 MCA). We detected pathogenic CNVs in 9/73 patients with NND and normal karyotype (diagnostic performance: 12.3%) and in 5/73 we detected a CNV of unknown significance (VUS). In 4 patients, with NND and unbalanced chromosomal anomalies, it was possible to clarify rearrangement and set breakpoints with high specificity and sensitivity. We detected pathogenic CNVs in 2/5 newborns with MCA (diagnostic performance: 40%) and in 2/5 we detected a VUS. Within the population analyzed, a higher diagnostic performance was observed in children under 2 years of age (4/16=25%) compared to the other age groups. Our results, as well as other similar studies, showed the array-CGH technique raises the diagnostic performance of genetic testing at least by ~ 10% for patients with NND and MCA. The assurance diagnosis was relevant to establish adequate follow-up protocols and to assess the prognosis and family risks. The information produced helps to delve into the description of the clinical characteristics of patients with pathogenic CNVs and/or VUS, and to detect critical regions associated with the phenotype, which is essential to optimize the process of interpretation of genomic imbalances. We hope to continue systematizing and strengthening networking in the public health system.

Keywords: CNVs, Array-CGH, Chromosomal Anomalies.

Resumen

En la actualidad, los estudios citogenómicos mediante array-CGH son los que ofrecen mayor rendimiento diagnóstico para la identificación de desbalances genómicos o CNVs, especialmente, en pacientes con trastornos del neurodesarrollo (TND) y recién nacidos con anomalías congénitas múltiples (ACM). Si bien los consensos

internacionales sugieren estos estudios como primera opción diagnóstica, su acceso en nuestro país es muy limitado. Aquí, presentamos el proceso de implementación de "Diagnóstico Citogenómico en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (HNRG)" basado en un enfoque de trabajo interdisciplinario para abordar de manera integral el proceso de diagnóstico, seguimiento y asesoramiento genético. El proceso de implementación de diagnóstico citogenómico se inició en el marco de subsidios de investigación (FONARSEC 2013, 2017, 2021 de MINCyT/ ANPCyT) y por GCBA (2018, 2020). En la primera etapa, se establecieron todos los requerimientos edilicios, equipamiento, insumos y formación de recursos humanos, y en la segunda etapa, se trabajó en la implementación de array-CGH en la red interdisciplinaria interna del Hospital Gutiérrez y luego, en formar una red de atención para el diagnóstico citogenómico y asesoramiento genético con profesionales de la Maternidad Sardá (MS). Se incluyeron pacientes de ambos sexos de 2 a 16 años, con TND, dismorfias y cariotipo normal, y recién nacidos con ACM. Se diseñaron los formularios de admisión de pacientes del HNRG y MS y se formalizó un circuito operativo para derivación. Se escribieron manuales operativos que especifican circuitos de consulta, derivación de muestras y entrega de informes. También se diseñó la base de datos y sistema de codificación para registro de la información. El análisis de resultados, valoración del impacto clínico y riesgos familiares se realizó en el marco de encuentros sistemáticos e interdisciplinarios. Se incluyeron 78 casos (73 TND y 5 ACM). Se detectaron CNVs patogénicas en 9/73 pacientes con TND y cariotipo normal (rendimiento diagnóstico=12.3%) y en 5/73 se detectó una CNV de significado incierto (VUS). En 4 pacientes, con TND y anomalías cromosómicas desbalanceadas, fue posible clarificar el reordenamiento y establecer los puntos de ruptura con elevada especificidad y sensibilidad. Se detectaron CNVs patogénicas en 2/5 recién nacidos con ACM (rendimiento diagnóstico=40%) y en 2/5 se detectó una VUS. En la población analizada se observó un mayor rendimiento diagnóstico en los menores de 2 años (4/16=25%) comparado con el resto de los grupos etarios. Nuestros resultados, así como estudios similares, demuestran que la técnica de array-CGH eleva el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas al menos en un ~ 10% para los pacientes con TND y ACM. El diagnóstico de certeza fue relevante para establecer adecuados protocolos de seguimiento y para valorar el pronóstico y los riesgos familiares. La información generada contribuye a profundizar la descripción de las características clínicas de los pacientes con CNVs patogénicas y/o VUS, y a detectar regiones críticas asociadas al fenotipo, lo que es fundamental para optimizar el proceso de interpretación de desbalances genómicos. Esperamos seguir sistematizando y afianzando el trabajo en red en el sistema público de salud.

Palabras clave: CNVs, Array-CGH, Anomalías Cromosómicas.