ESTUDIO CROMOSOMICO POR HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARATIVA 180K (aCGH-SNP)

Elaborado en julio de 2025 por Blga. Nadjet Merabet
Revisado por BQ Abraham Urzúa y aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : **2516**

Nombres del Examen : Estudio Cromosómico por Hibridación Genómica Comparativa 180K, aCGH-SNP
Array Cromosómico CGH
Array CGH
Cariotipo Molecular
Microarreglo para Cariotipo Molecular

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Biología Molecular	lunes a viernes	Sin plazo definido*

***Para estudio postnatal solo es posible definir plazo una vez que se ha completado el número de muestras necesarias para realizar una corrida, cumplida esta condición se estiman 35 días hábiles.**

Se debe contactar al laboratorio, teléfono 22 354 8515, para agendar día de toma de muestra.

***Para estudio prenatal es necesario consultar al laboratorio 22 354 8515 antes de enviar la muestra. Se favorecerá incluir la muestra en la corrida más próxima y solo entonces se podrá estimar el plazo de entrega.**

NOTA 1: El informe de resultado por su carácter confidencial debe ser retirado presencialmente en alguna Unidad de Toma de Muestra de la Red Salud UC-CHRISTUS.

Preparación del Paciente : No requiere preparación especial para la toma de muestra.

NOTA: Para estudio postnatal, el médico tratante debe completar el Formulario RG-DB-321 para Estudio Cromosómico por aCGH con la información clínica del paciente.
El formulario se puede hacer llegar junto con la muestra o via correo electrónico a mbalcazar@ucchristus.cl y ggalloso@ucchristus.cl.
La muestra no entrará a proceso si el formulario completo no ha sido recibido en el laboratorio.
Para estudio prenatal el médico tratante debe completar el Formulario RG-DB-321 para Estudio Cromosómico por aCGH con la información clínica del paciente. Se requiere copia de la orden médica, con información de la edad gestacional y sospecha diagnóstica.

Muestra Requerida

Para estudio postnatal:

- Sangre total

Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 mL de sangre

Para estudio prenatal se requiere 2 tipos de muestra:

☐ Líquido amniótico

Recolectar en jeringa estéril un volumen mínimo de 30 mL. Se recomienda

tomar la muestra a partir de las 16 semanas de gestación.

- Sangre total de la madre

Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 mL de sangre

NOTA 1: En caso de no alcanzar la cantidad mínima de ADN de la muestra de líquido amniótico necesario para la metodología se solicitará más muestra.

NOTA 2: De preferencia las muestras de líquido amniótico no deben estar visiblemente contaminadas con sangre. Las muestras muy sanguinolentas serán rechazadas.

***Solamente se procesa con el ADN obtenido en este Laboratorio.**

Estabilidad de la Muestra[4] :

Muestra	Tº Ambiente (20 - 25 ºC)	Refrigerada (4 ºC)	Congelada (-20ºC)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica
Líquido amniótico	1 día	No aplica	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
Líquido Amniótico: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO
Líquido Amniótico: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado[1,3] : El estudio se realiza por Hibridación Genómica Comparativa en formato de microarray 4x180K de Agilent Technologies, permite el análisis de variaciones en el número de copias (CNVs) además detectar disomía uniparental (UPD) y pérdidas de heterocigosidad (LOH).
El microarray para cada muestra contiene 120.000 sondas (120K) CGH con espacio medio de 25 Kb y 60.000 (60K) sondas SNP con una resolución LOH/UPD de 5-10 MB.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño : La Hibridación Genómica Comparativa (aCGH) tiene mayor resolución que un cariotipo convencional que revela alteraciones de aproximadamente 5 Mb. La resolución de un array es proporcional al número de sondas incluidas, se detectan alteraciones del orden del kilo base (<100Kb).
La validación de la técnica ha sido realizada con varias muestras de CAP (Colegio Americano de Patólogos) teniendo 100% de correlación con el tipo de alteración y con el fenotipo descrito.

Información Clínica [1, 2, 3, 5] : Los microarrays constituyen una herramienta nueva y clave en el diagnóstico

de distintas patologías en un amplio espectro de áreas clínicas, permiten detectar alteraciones desequilibradas en el genoma humano (aneuploidía, deleción, duplicación). El aCGH se solicita a pacientes con retraso del desarrollo, discapacidad intelectual de causa no explicable (RM/DI), trastornos del espectro autista (TEA), anomalías congénitas múltiples (ACM), entre otras. También se puede solicitar para diagnóstico prenatal.
Las variaciones de número de copias (CNVs) pueden ser clasificadas en cinco categorías, según las métricas de puntuación de evidencias (evidencie scoring metrics) de las recomendaciones del ACMG/ClinGen, de febrero de 2020[5].

1. **Variante Patogénica (P):** La variante tiene un impacto patogénico aunque se desconozca su efecto clínico en el fenotipo del paciente en estudio. Las variantes "P" pueden incluir: (1) CNVs asociadas a un fenotipo clínico consistente y reportado en varios estudios, con penetrancia y expresividad bien descritas, incluso si es reducida o variable; (2) CNVs que se superponen con regiones sensibles a dosis, ya sea en haploinsuficiencia o por presentarse en triplicado; (3) CNVs multigénicas en la cuales al menos un gen es sensible a dosis.
   A excepción de los heteromorfismos citogenéticos bien establecidos, esta categoría incluye la mayoría de las alteraciones citogenéticamente visibles (>5Mb), las cuales se evalúan siempre considerando el contenido génico.

2. **Variante Probablemente Patogénica (PP):** Estas variantes poseen fuerte evidencia que sugiere un efecto perjudicial pero no lo suficiente para afirmar de manera definitiva su patogenicidad. Las variantes "PP" pueden incluir: 1) deleciones que involucran el extremo 5' (más región codificante) en un gen cuya haploinsuficiencia ha sido descrita; (2) deleciones que involucran múltiples exones (extremo 3' del gen) en un gen descrito como haploinsuficiente; y (3) deleciones o duplicaciones que involucran genes en varios casos reportados con un fenotipo consistente y altamente específico.

3. **Variante de Significado Incierto (VUS):** Estas variantes representan una amplia categoría cuyo efecto clínico no está claro pero que con nueva evidencia podrían cambiar de clasificación a patogénica, probablemente patogénica, probablemente benigna o benigna. Las variantes "VUS" pueden incluir: (1) CNVs que exceden el tamaño mínimo definido por el laboratorio para reportarlas (por ejemplo >200 Kb) y no incluyen genes en el intervalo genómico afectado; (2) CNV observada en algunos casos en la población general pero con una frecuencia no lo suficientemente alta (>1%) para ser considerada un polimorfismo; (3) CNVs que contienen un número pequeño de genes respecto de los cuales no existe evidencia que apoye o descarte su patogenicidad en caso de presentarse en haploinsuficiencia o en triplicado; (4) CNVs descritas en varias publicaciones y/o bases de datos con resultados contradictorios, sin conclusión respecto de su significancia clínica; (5) CNVs intragénicas con efecto poco claro en el marco de lectura del transcrito.

4. **Variante probablemente benigna (PB):** En general, estas variantes poseen fuerte evidencia que sugiere que no están involucradas en enfermedades mendelianas, pero no lo suficiente para afirmarlo de manera definitiva. Pueden incluir:(1) CNVs sin diferencia

estadísticamente significativa en las observaciones entre casos y controles; (2) CNV observada frecuentemente en la población general (aunque con una frecuencia <1%).

5. **Variante Benigna (B):** Por lo general, estas CNVs han sido reportadas en literatura o en base de datos como variantes benignas particularmente si han sido bien caracterizadas y representan un polimorfismo común (>1% en la población).

Referencias :

1. David T. Miller et al. Consensus statement: chromosomal Microarray is a firet-tier clinical Diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010 May 14; 86(5): 749–764.
2. JR Vermeesch et al. Guidelines for Molecular Caryotyping in Constitutional Genetic Diagnosis. European Journal of Human Genetics (2007) 15, 1105–1114
3. Kearney HM et al. American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for Interpretation and reporting of Postnatal Constitutional Copy Number Variants. Genetic in Medicine.Volumen 13, Number 7, July 201.
4. Richardson A. et al (2006) Blood storage at 4 ˚C. Factors involved in DNA yield and quality. J.Lab.Clin. Med; 147 (6): 290-294.
5. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). Genet Med. 2020;22(2):245–257. doi:10.1038/s41436-019-0686-8.