

CLÍNIC  
BARCELONA  
Hospital Universitari



B  
C  
NATAL

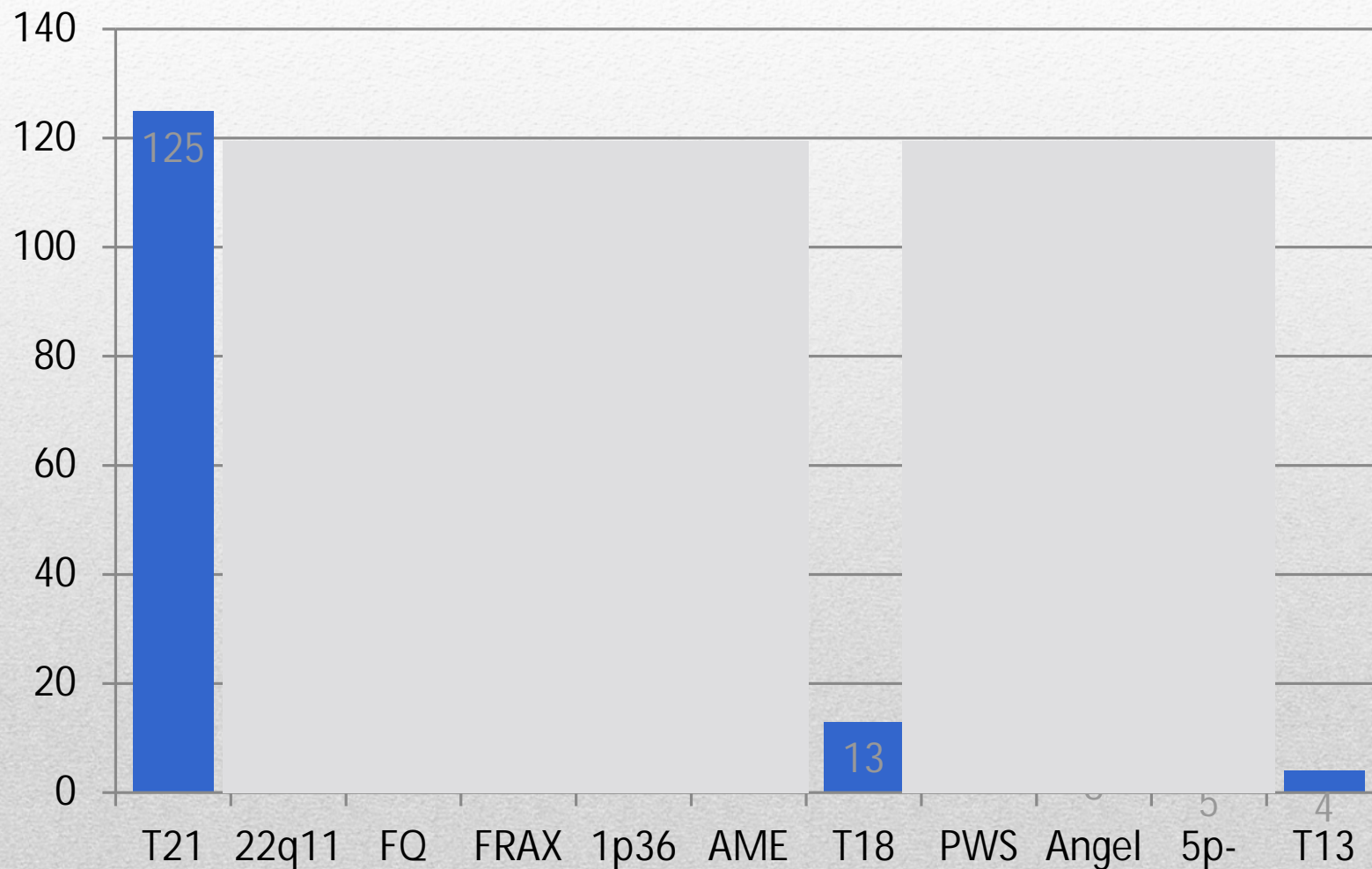
Antoni Borrell  
Hospital Clínic Barcelona

Síndromes de microdeleció/duplicació  
i el seu diagnòstic per Microarray

---

# Prevalència anomalies genètiques

(per 100.000 neixements)



# Síndromes de microdeleció



DiGeorge / VCF  
3.5 Mb del 22q11

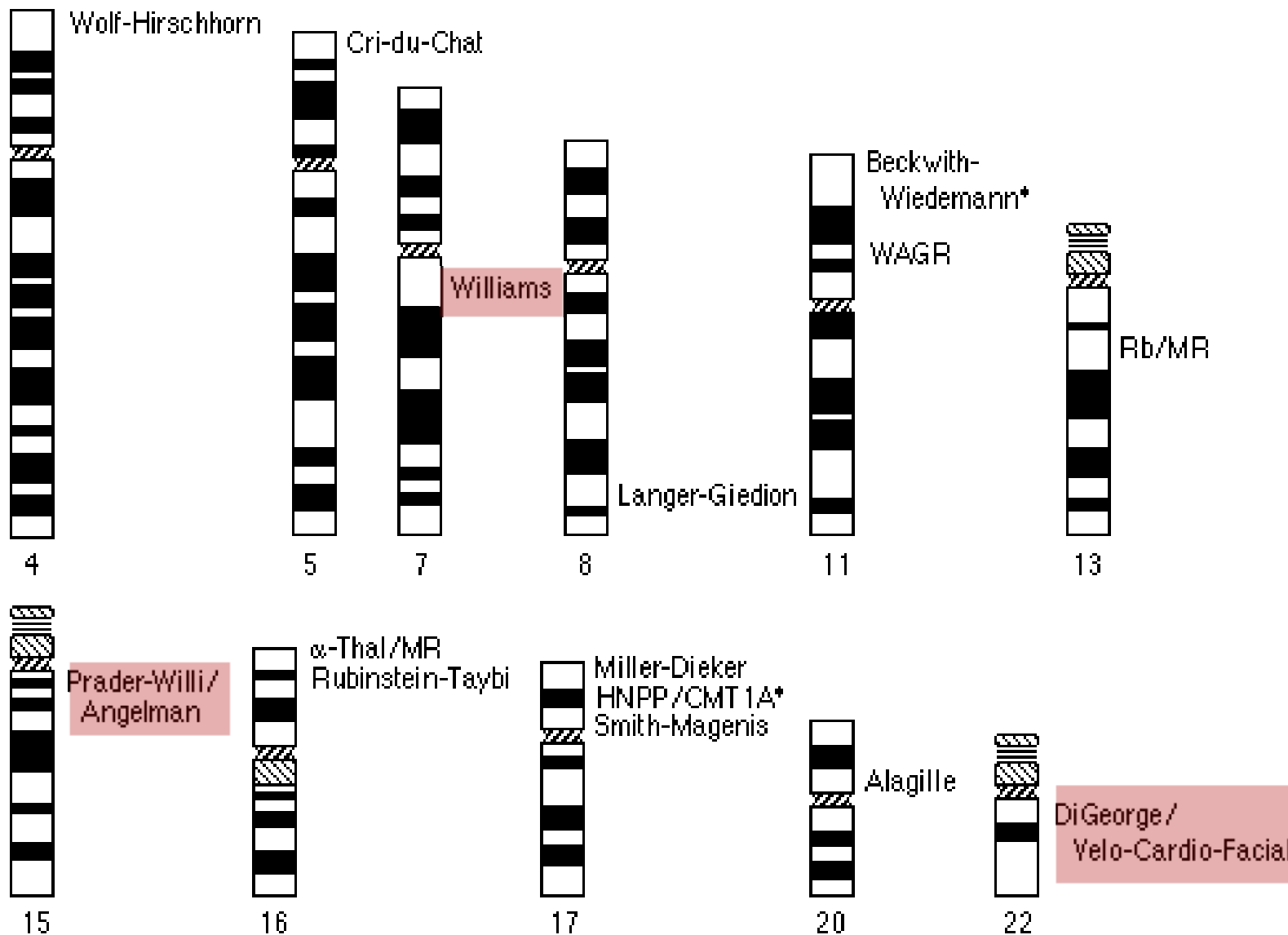


Williams-Beuren  
1.5 Mb del 7q11.23



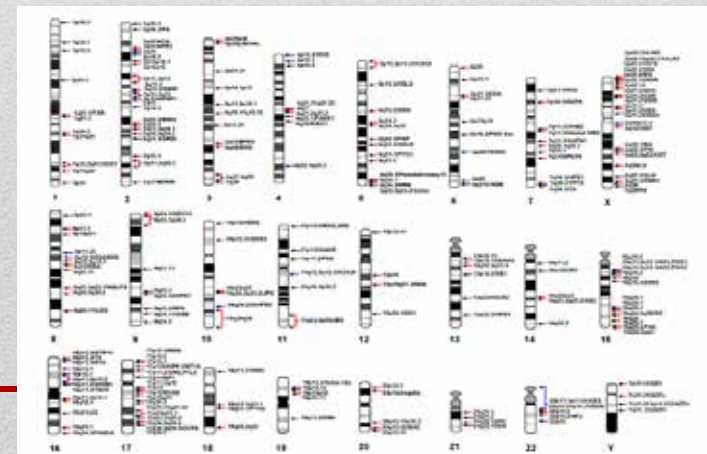
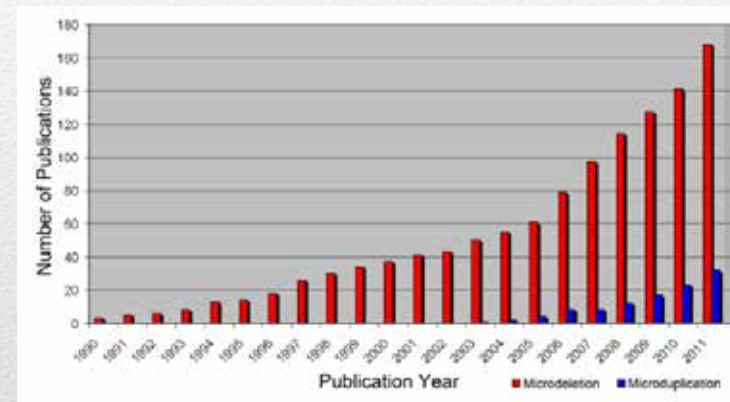
Prader Willi  
4 Mb del 15q11-13

# Síndromes clàssiques de microdeleció

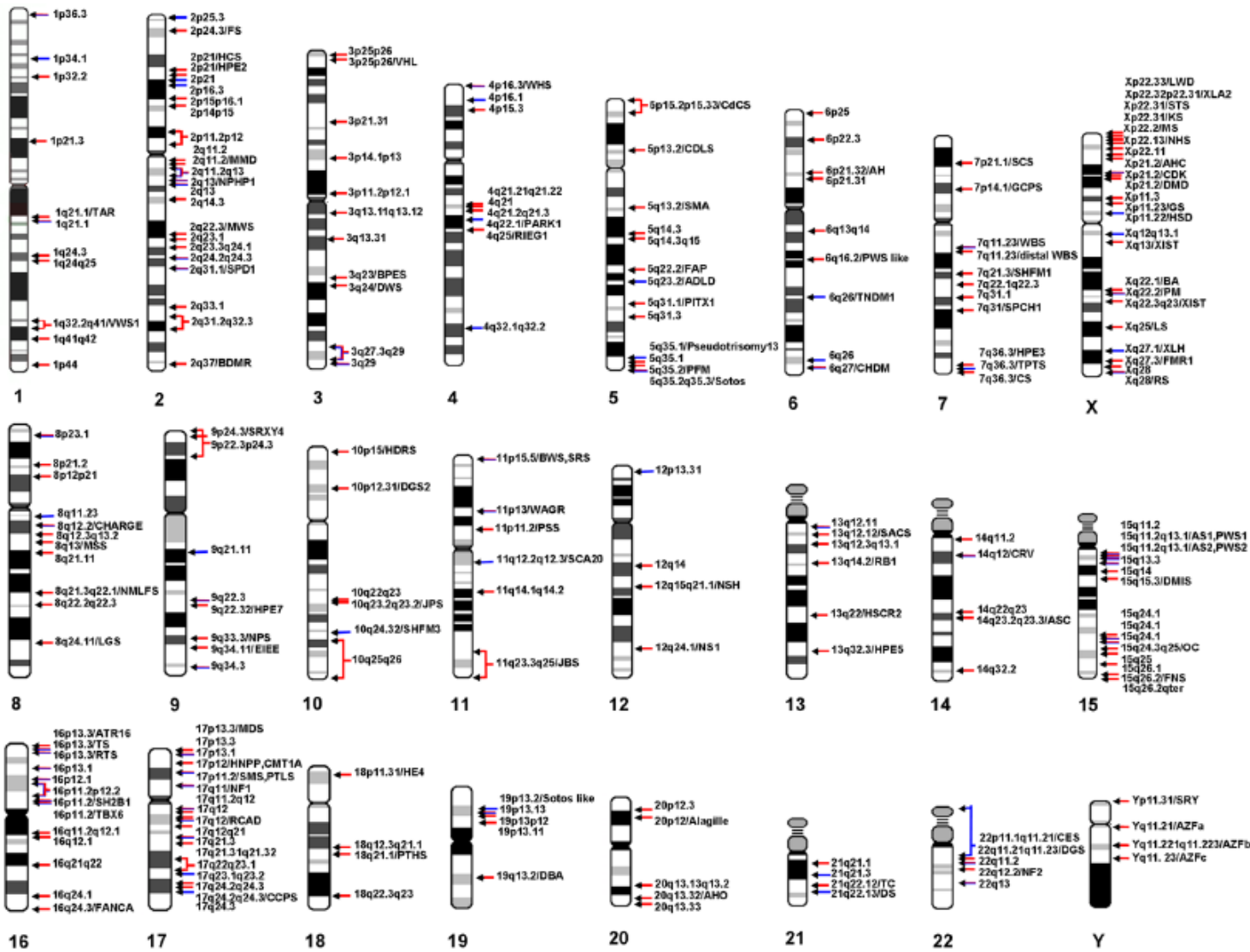


# Síndromes de microdeleció i microduplicació

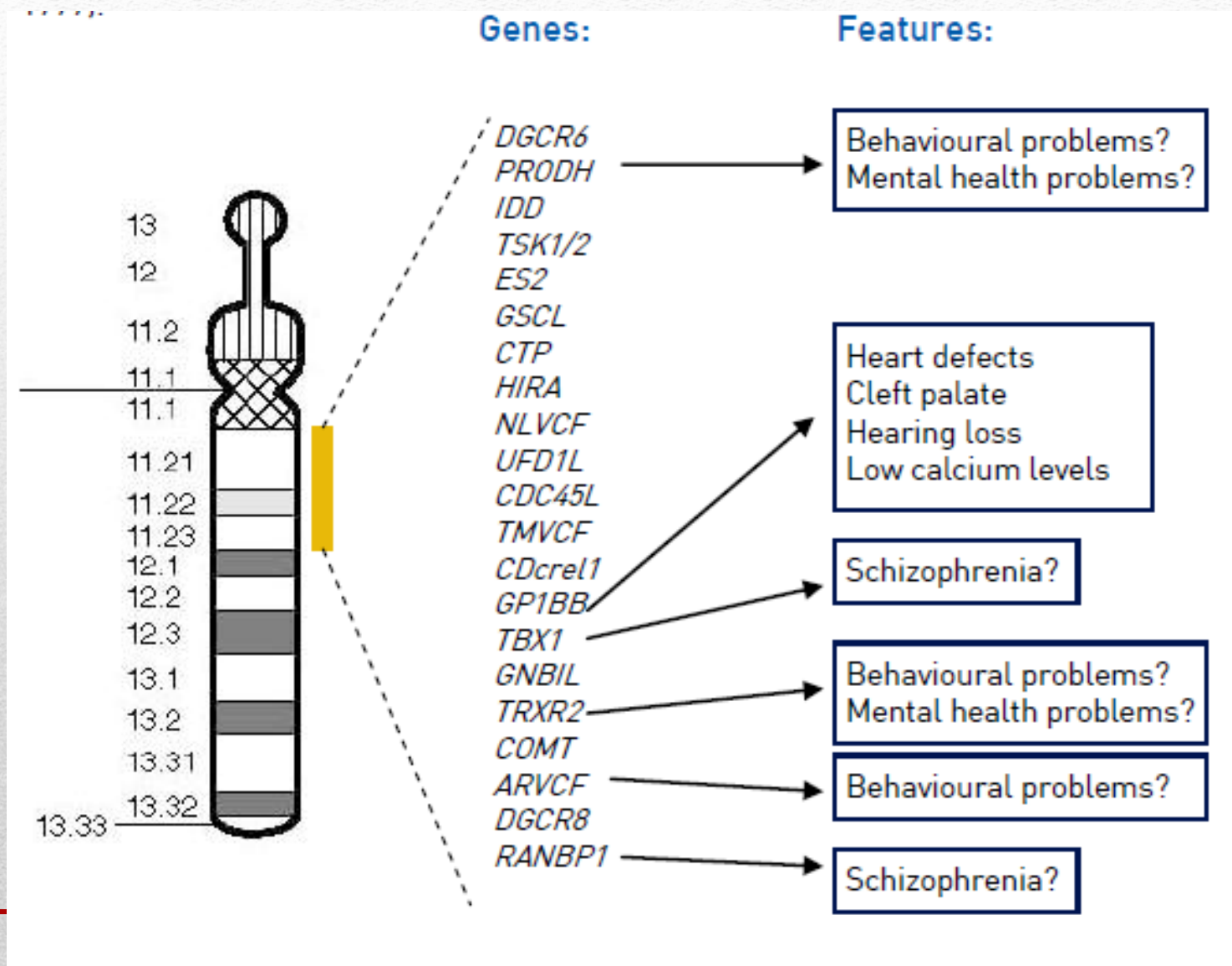
- Síndromes de gens contigus ara anomenades síndromes de microdeleció o microduplicació
- Síndromes complementàries
- Síndromes clàssiques:
  - microdeleció 22q11 o síndrome de George/velocardiofacial,
  - síndrome de Williams
- Síndromes més recents :
  - 1q21.1
  - 16p11.2



# Síndromes de microdeleció/duplicació



# Cotíngut gènic microdeleció 22q11



# Estudi de microdelecions en DNA fetal lliure

## MICRODELETION SYNDROMES

22q11.2 deletion

Angelman

Cri-du-chat

1p36 deletion

Prader-Willi

1. Síndrome 22q11.2 (Síndrome DiGeorge, Síndrome Velocardiofacial)

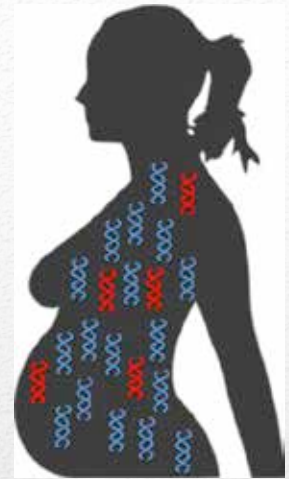
2. Síndrome Deleción 1p36

3. Síndrome de Angelman\* (Síndrome Deleción 15q11.2)

4. Síndrome de Prader-Willi\* (Síndrome Deleción 15q11.2)

5. Síndrome de Maullido de gato (Síndrome 5p-)

6. Síndrome de Wolf-Hirschhorn (Síndrome 4p-)



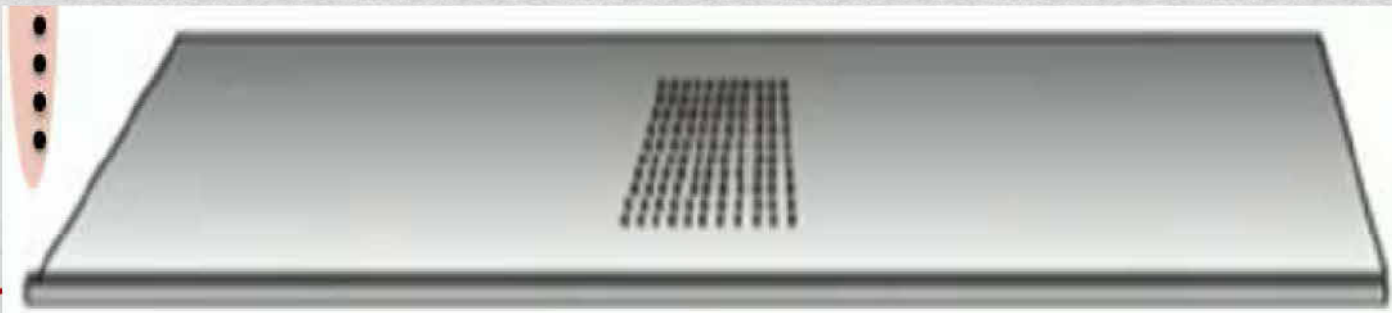
Informa de la presencia de los síndromes de microdeleción como: **1p36**, **1q32-q41 (Van der Woude)**, **2q33.1**, **5p (cri-du-chat)**, **10p14-p13 (DiGeorge 2)**, **11q (Jacobsen)** y **16p12.2-p11.2**.

Síndromes de DiGeorge, Angelman, Prader-Willi, deleción 1p36, Wolf-Hirschhorn y Cri-du-chat

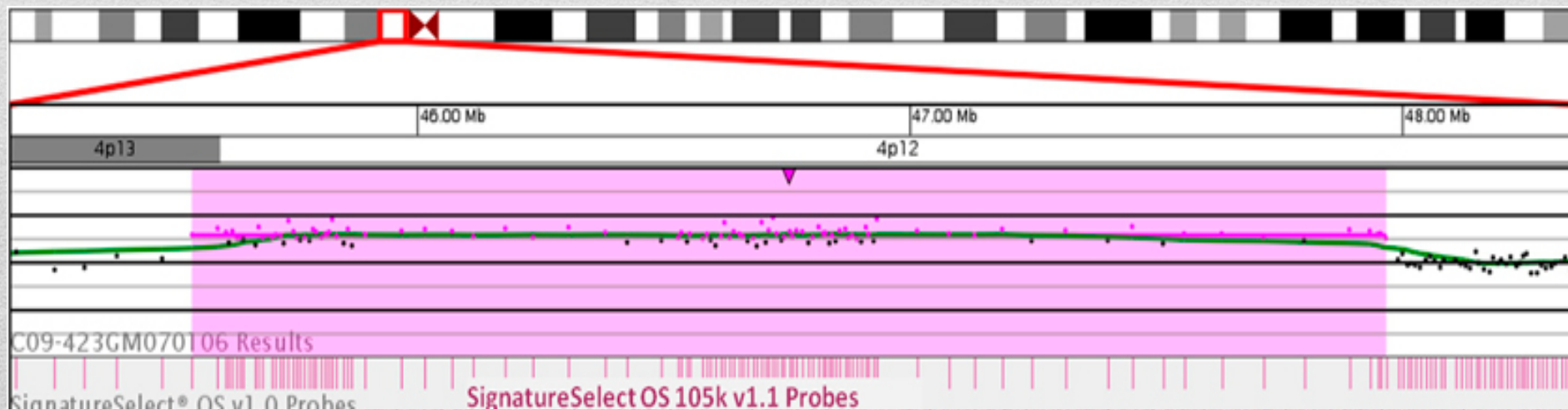
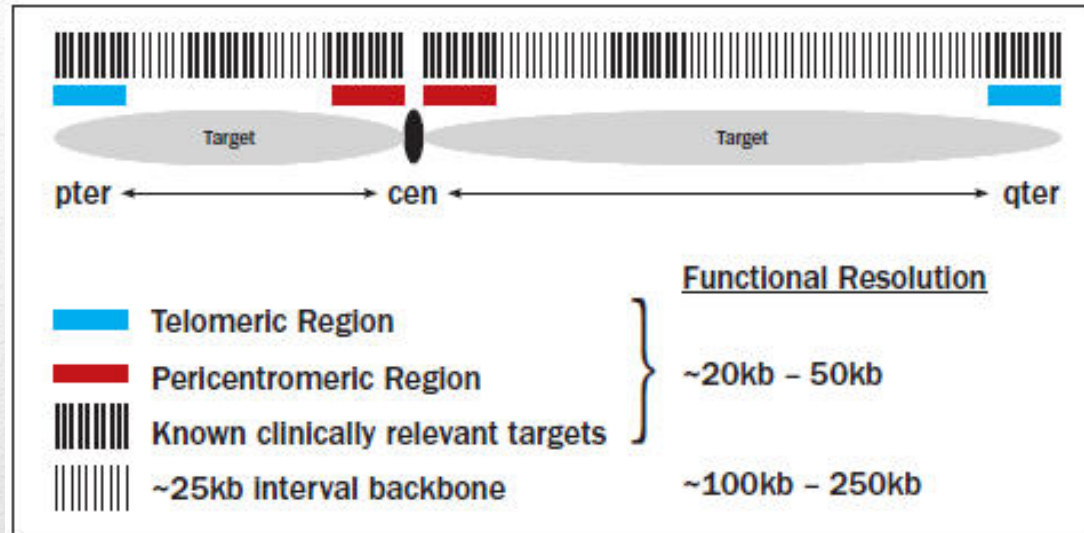


## Microarray Genòmic: Què és?

- anomenat també “microarray cromosòmic”, “cariotip molecular” o bé simplement “array “
- és un mètode d'anàlisi genètica
- basat en una hibridació sobre una matriu de sondes de DNA
- que interroguen diversos *loci* distribuïts al llarg del genoma.

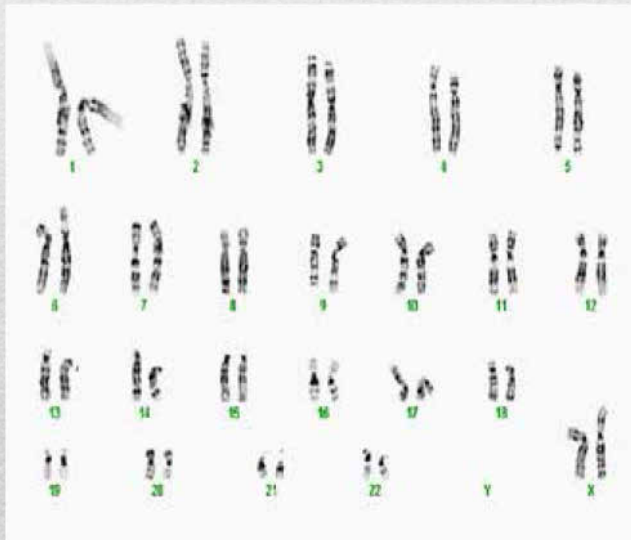


# Microarray: Cobertura sondes



## Microarray Genòmic vs. Cariotip

- Resolució entre 10 i 1000 vegades superior a la del cariotip convencional
- Temps de resposta més curt (10 dies), ja que habitualment no requereix cultiu cel·lular



# Invasius: Risc de pèrdua fetal

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14636



## Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis

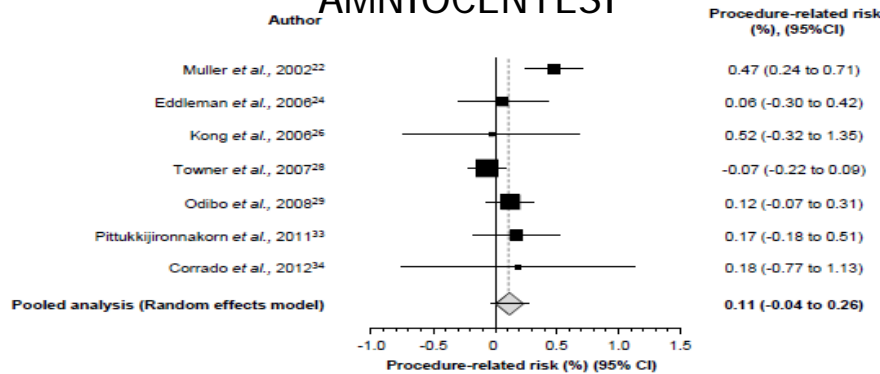
R. AKOLEKAR\*†, J. BETA\*, G. PICCIARELLI\*, C. OGILVIE‡ and F. D'ANTONIO§



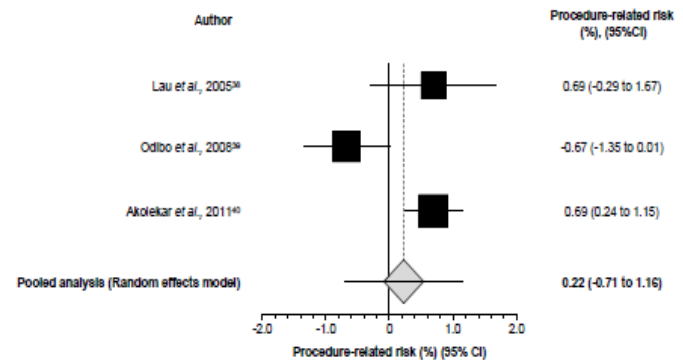
0.1 - 0.2%



### AMNIOCENTESI



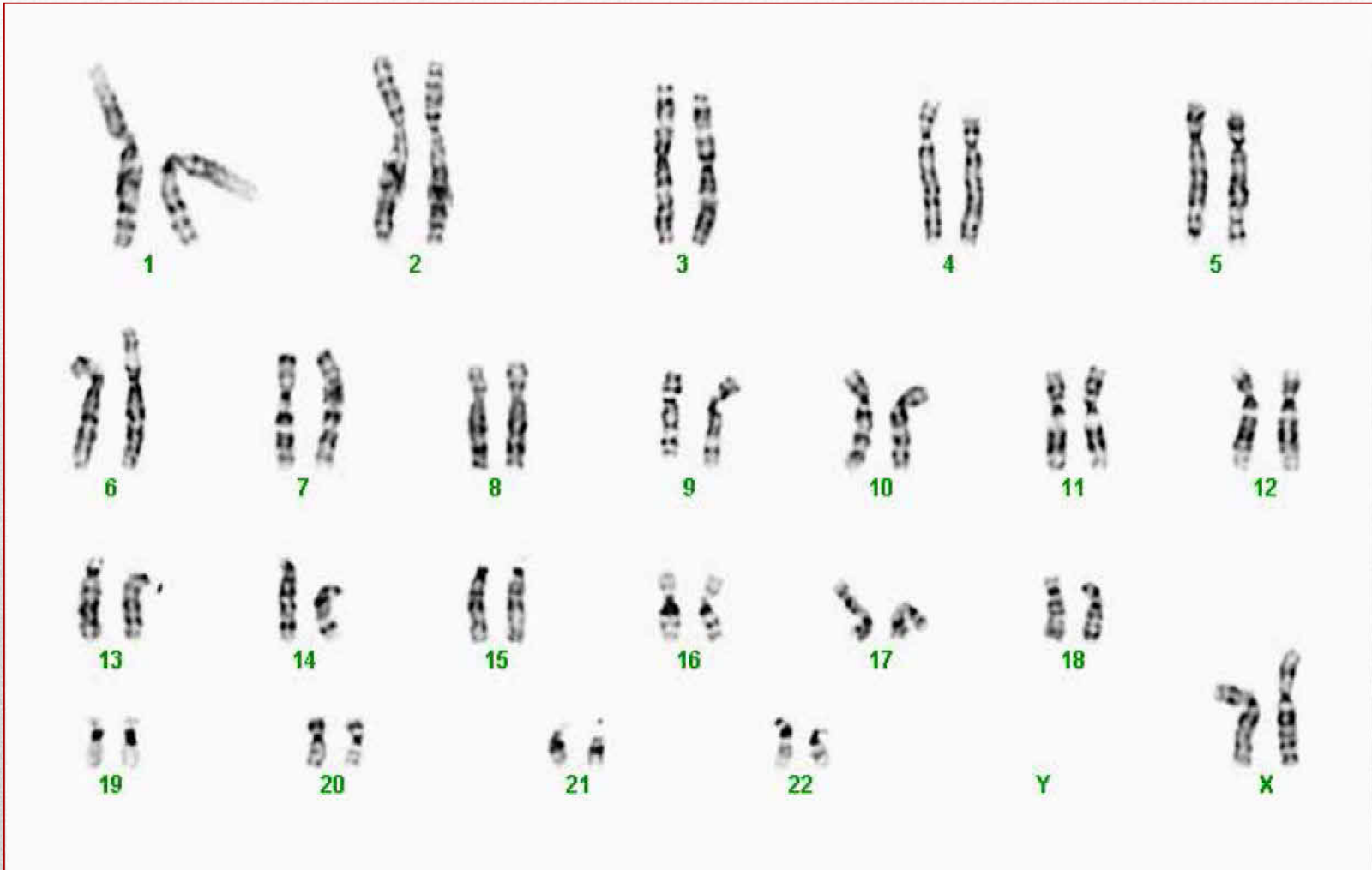
### BIÒPSIA VELLOSI TATS CORIALS



0.11% (95%CI: -0.04 to 0.026)

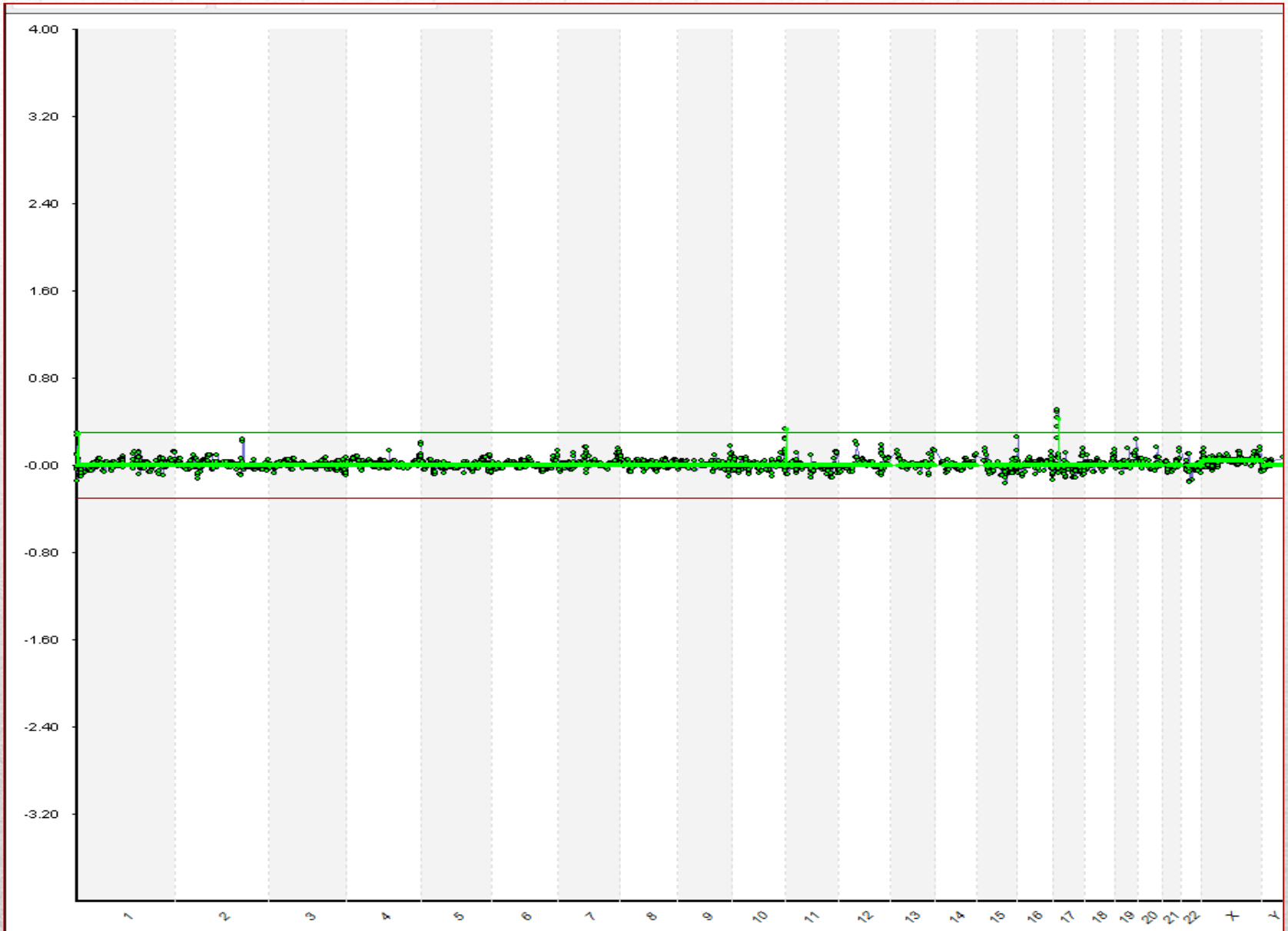
0.22% (95%CI: -0.71 to 1.16)

# Cariotip



# Microarray





NHC: 4903579

arr17p12(14864897-15475024)x3.

# Resolució tècniques de citogenètica

CITOGENÈTICA CONVENCIONAL

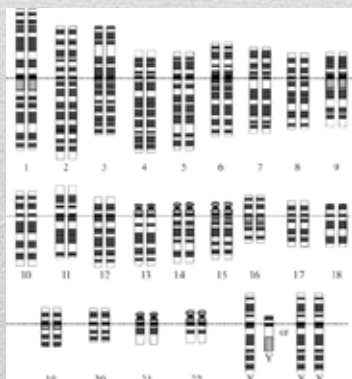
CITOGENÈTICA MOLECULAR



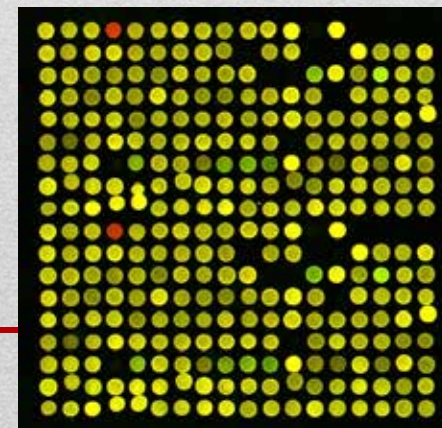
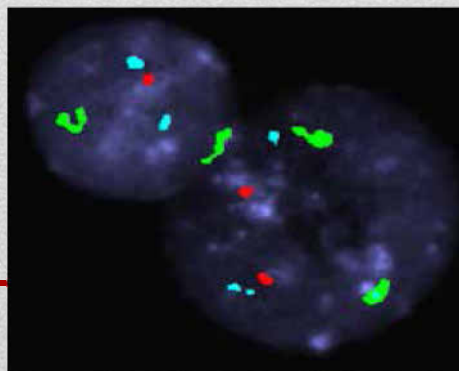
~5-10 Mb

FISH  
~200 Kb  
(sonda-específica)

array-CGH  
10Kb-1Mb

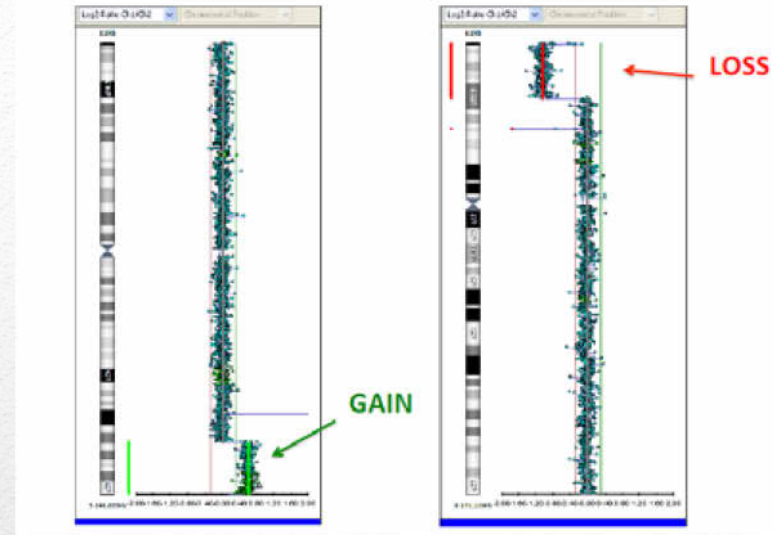


3.000 Mb





# Microarray Genòmic :



## Què detecta ?

Pèrdues i guanys de material genètic, anomenades "variants del nombre de còpies" (*CNV: copy number variations*)

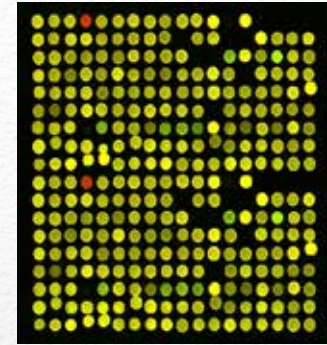
## I què no detecta?

- Reorganitzacions equilibrades ( $\neq$  cariotip)
- Alteracions de seqüència o mutacions (= cariotip)

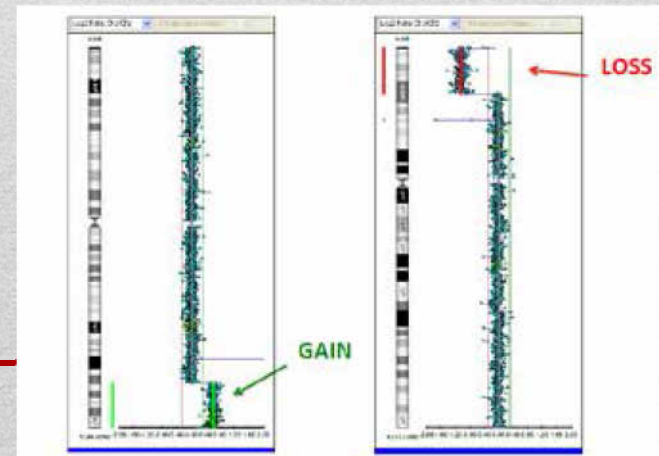
## Tipus de Variació en Nombre de Còpies (CNV)

- **CNVs benignes:** presents en individus sans (polimorfismes)
  - **CNVs patogèniques o probablement patogèniques:** associades a fenotips anòmals. Poden presentar:
    - penetrància incompleta
    - expressivitat variable
  - **CNVs incertes (VOUS):** quan no hi ha prou evidència en literatura /bases de dades de la seva presència en població general sana, ni de la seva associació amb fenotips anòmals
-

# Indicacions



1. Defecte congènit major o menor
2. Translucència nucal augmentada (> 3.5 mm o p99)
3. Restricció creixement intrauterí precoç (<32 s.) i sever (<p3)
4. Deleció o duplicació críptica parental o en fill previ
5. Translocació equilibrada "de novo" o cromosoma "marker"
6. Exitus fetal de 2n i 3r trimestre
7. Substitució del cariotip?
8. Oferta universal?



## The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature

Jonathan L. A. Callaway<sup>1\*</sup>, Lisa G. Shaffer<sup>3</sup>, Lyn S. Chitty<sup>4,5,6</sup>, Jill A. Rosenfeld<sup>7</sup> and John A. Crolla<sup>1,2</sup>

### CNV patogèniques en cariotip normals segons indicació

Study	Sample size <sup>a</sup>	Platform	Total pCNC (%)	Ascertainment		
				Abnormal ultrasound (%)	Maternal age (%)	Other (%) <sup>b</sup>
Wapner <i>et al.</i> <sup>14</sup>	3822	Targeted with 1 Mb backbone	96 (2.5)	45/755 (6.0)	34/1966 (1.7)	17/1101 (1.5)
Shaffer <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2587	Various	142 (5.5)	131/2081 (6.3)	0/161 (0.0)	11/345 (3.2)
Lee <i>et al.</i> <sup>16</sup>	3080	BAC targeted/60k oligo	35 (1.1)	20/180 (11.1)	10/1891 (0.5)	5/1009 (0.5)
Fiorentino <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2873	BAC targeted	22 (0.8)	5/74 (6.8)	6/1090 (0.6)	11/1709 (0.6)
<b>Total</b>	<b>12362</b>	<b>Various</b>	<b>295 (2.4)</b>	<b>201/3090 (6.5)</b>	<b>50/5108 (1.0)</b>	<b>44/4164 (1.1)</b>

**3%**

**6%**

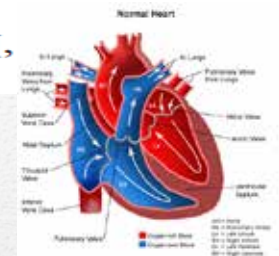
**1%**

**1%**



# Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis

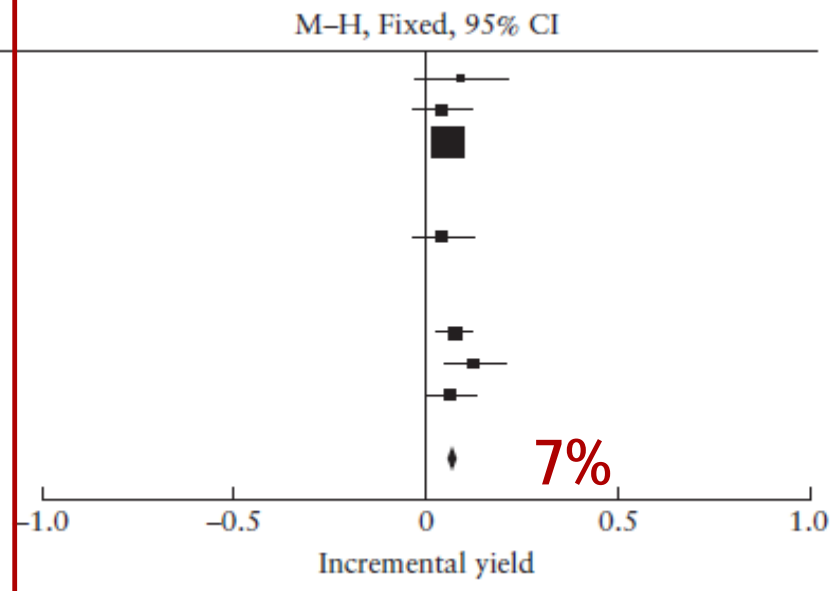
F. A. R. JANSEN\*, Y. J. BLUMENFELD†, A. FISHER‡, J. M. COBBEN§, A. O. ODIBO¶, A. BORRELL\*\* and M. C. HAAK\*



## Metanàlisi microarray en cardiopaties

Study or subgroup	Weight (%)	Incremental yield (95% CI)
Tyreman (2009) <sup>12</sup>	3.2	0.0938 (-0.0193–0.2068)
Lee (2012) <sup>15</sup>	4.5	0.0444 (-0.0273–0.1162)
Shaffer (2012) <sup>16</sup>	56.5	0.0615 (0.0415–0.0815)
Schmid (2012) <sup>30</sup>	0.0	0.2500 (-0.0128–0.5128)
Vestergaard (2013) <sup>13</sup>	0.0	0.2222 (-0.0782–0.5227)
Mademont-Soler (2013) <sup>7</sup>	4.5	0.0444 (-0.0276–0.1165)
Bao (2013) <sup>27</sup>	0.0	0.0000 (-0.3128–0.3128)
Chen (2014) <sup>29</sup>	0.0	0.3750 (0.0231–0.7269)
Donnelly (2014) <sup>24</sup>	14.5	0.0753 (0.0309–0.1198)
Liao (2014) <sup>26</sup>	9.3	0.1277 (0.0581–0.1972)
Yan (2014) <sup>28</sup>	7.5	0.0658 (0.0055–0.1260)
<b>Total (95% CI)</b>	<b>100.0</b>	<b>0.0695 (0.0531–0.0859)</b>

Heterogeneity:  $\chi^2 = 4.49$ , 6 d.f.,  $P = 0.61$ ;  $I^2 = 0\%$



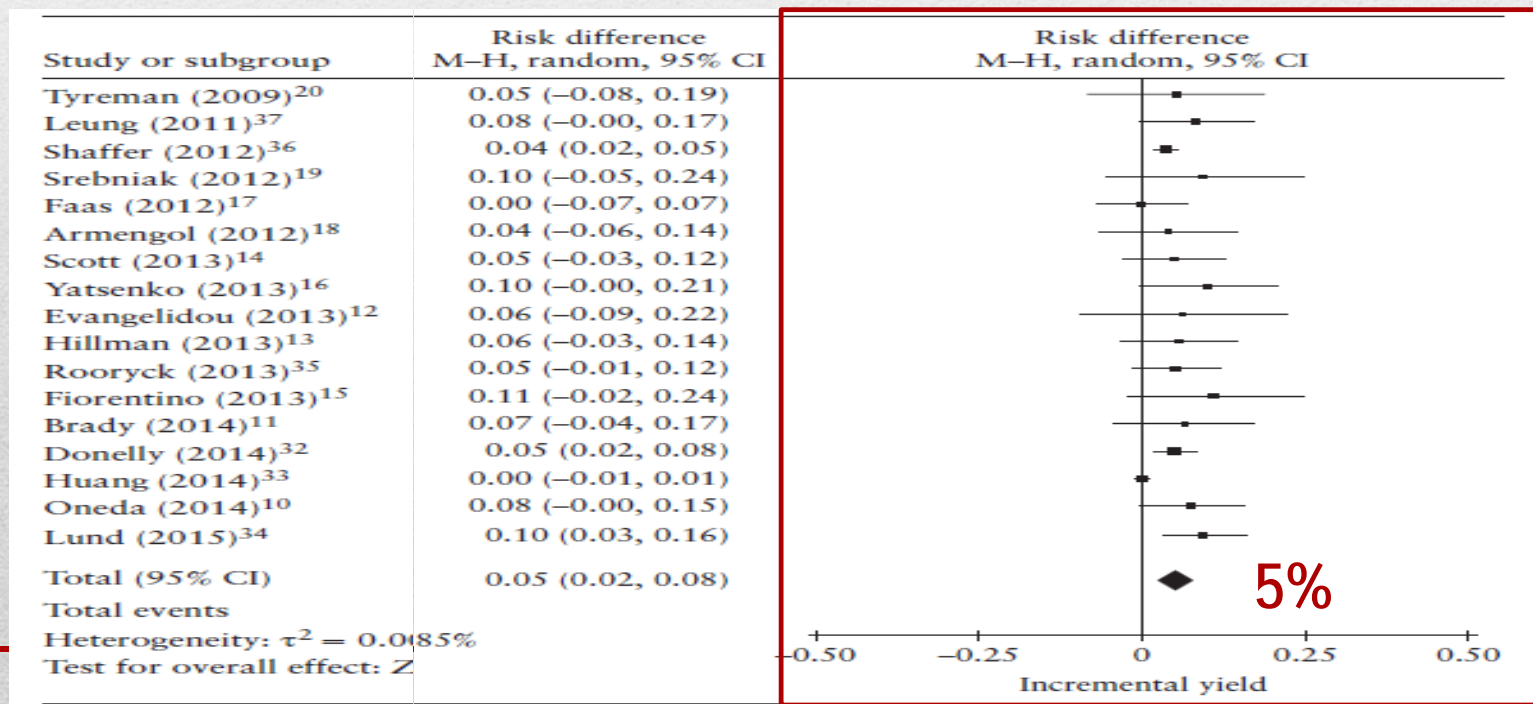
**12%** Si s'hi inclou la microdeleció 22q11



# Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

M. GRANDE\*, F. A. R. JANSEN†, Y. J. BLUMENFELD‡, A. FISHER§, A. O. ODIBO¶, M. C. HAAK† and A. BORRELL\*

## Metanàlisi microarray en TN augmentada



## Genomic Microarray in Fetuses with Early Growth Restriction: A Multicenter Study

Antoni Borrell<sup>a,e</sup> Maribel Grande<sup>a,e</sup> Eva Meler<sup>c</sup> Joan Sabrià<sup>b</sup>  
Edurne Mazarico<sup>b</sup> Anna Muñoz<sup>c</sup> Laia Rodríguez-Revenga<sup>d,e</sup> Cèlia Badenas<sup>d</sup>  
Francesc Figueras<sup>a</sup>

	Pathogenic CNV	Number of cases	Incremental yield, %
Isolated FGR	4	84	4.8
FGR+ nonstructural anomalies	3	30	10.0
FGR+ structural anomalies	2	19	10.5
Total	9	133	6.8

5%

# Assessorament genètic pre-test

Assessorament per professional capacitat

Consentiment informat específic

- Detecció superior al cariotip
- Resultat més ràpid que el cariotip (10 dies)
- No detecta mal. monogèniques degudes a mutacions puntuals (= cariotip)
- No detecta alt. equilibrades, triploidies XXX, mosaics baix grau ( $\neq$  cariotip)

S'informarà de:

- SI: CNVs patogèniques o probablement patogèniques amb prou repercussió en la salut actual o futura del fetus
- ?: CNVs patogèniques de susceptibilitat o amb baixa penetrància només indiquen risc d'afectació
- ?: CNVs que causen malalties de presentació tardana, si són heretades es manifestaran abans en un progenitor
- ?: Es poden detectar estats de portador sa
- NO s'informaran les CNVs de significat incert, ni les benignes





# Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia



## La Societat

- Salutació
- Estatuts
- Junta actual
- Socis d'honor i mestres en ginecologia
- Expresidents
- Fer-se soci

## Formació

## Informació

## Seccions i Grups de Treball

Usuari:

Contrasenya:

Accedir

He oblidat la contrasenya  
Vull obtenir les dades d'accés



Terminologia d'obstetrícia

## Ecografia i Medicina Fetal

**Coordinador:** Antoni Borrell Vilaseca

**Secretària:** Eva López Quesada

**Vocal 1:** Josep Palau Capdevila

**Vocal 2:** Joan Sabrià Bach

**Vocal 3:** Miquel Juan

**Vocal 4:** Anna Torrent Español

**Vocal 5:** Aneta Zientalska Fedonczuk

**Vocal 6:** Teresa Gomez Castelló

**Vocal 7:** Silvia Arévalo Martínez

**Vocal 8:** Begoña Muñoz Abellana

Àrea científica

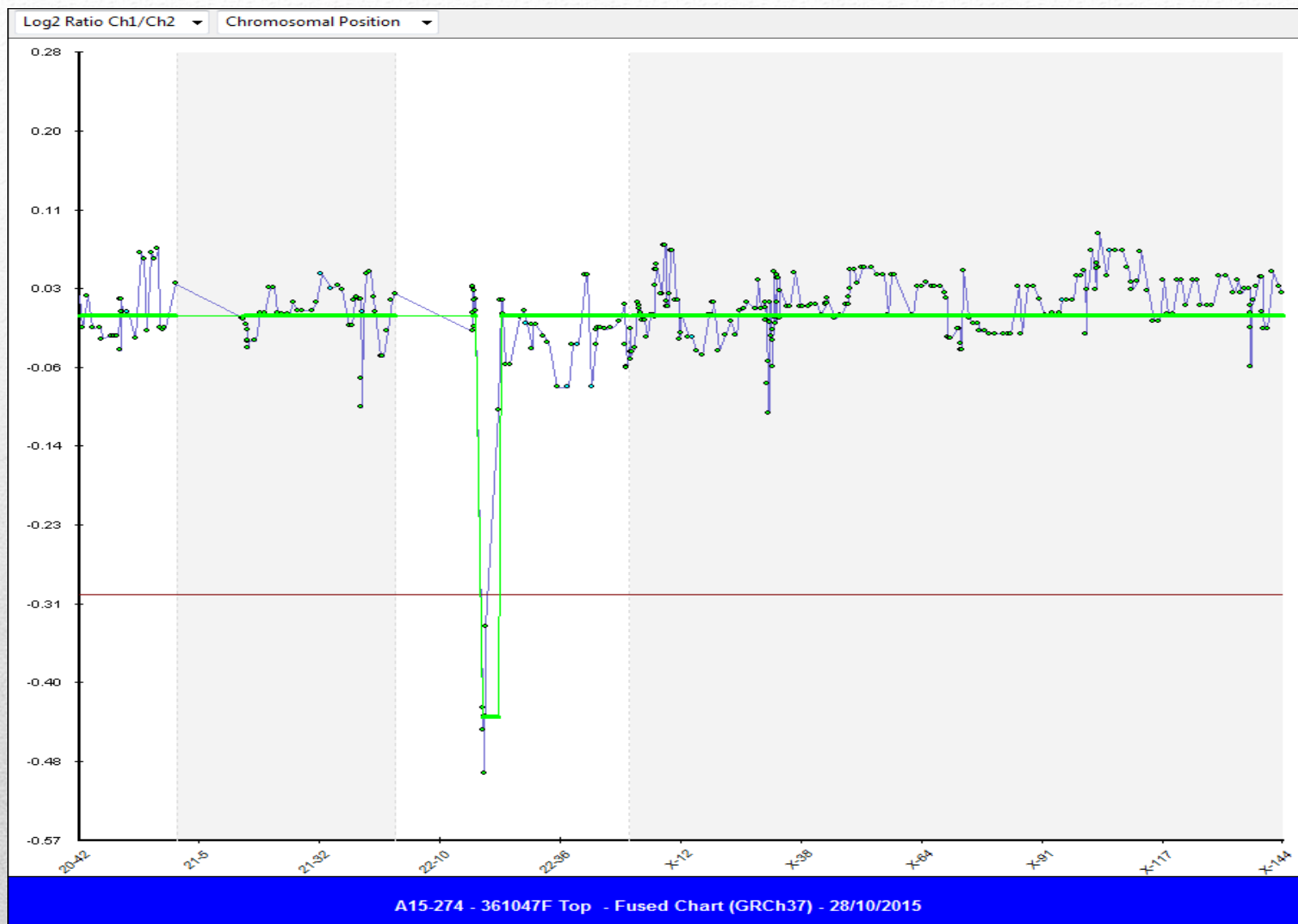
Àrea administrativa

### ▼ Guies clíniques

[Recomanacions per a l'ús clínic del Microarray genòmic en diagnòstic prenatal](#)

[Recomanacions per a l'organització d'una unitat d'ecografia obstètrica](#)

[Recomanacions sobre l'aplicació clínic del DNA Fetal extracel·lular](#)



arr22q11.21(19,172,841-22,691,547)x1

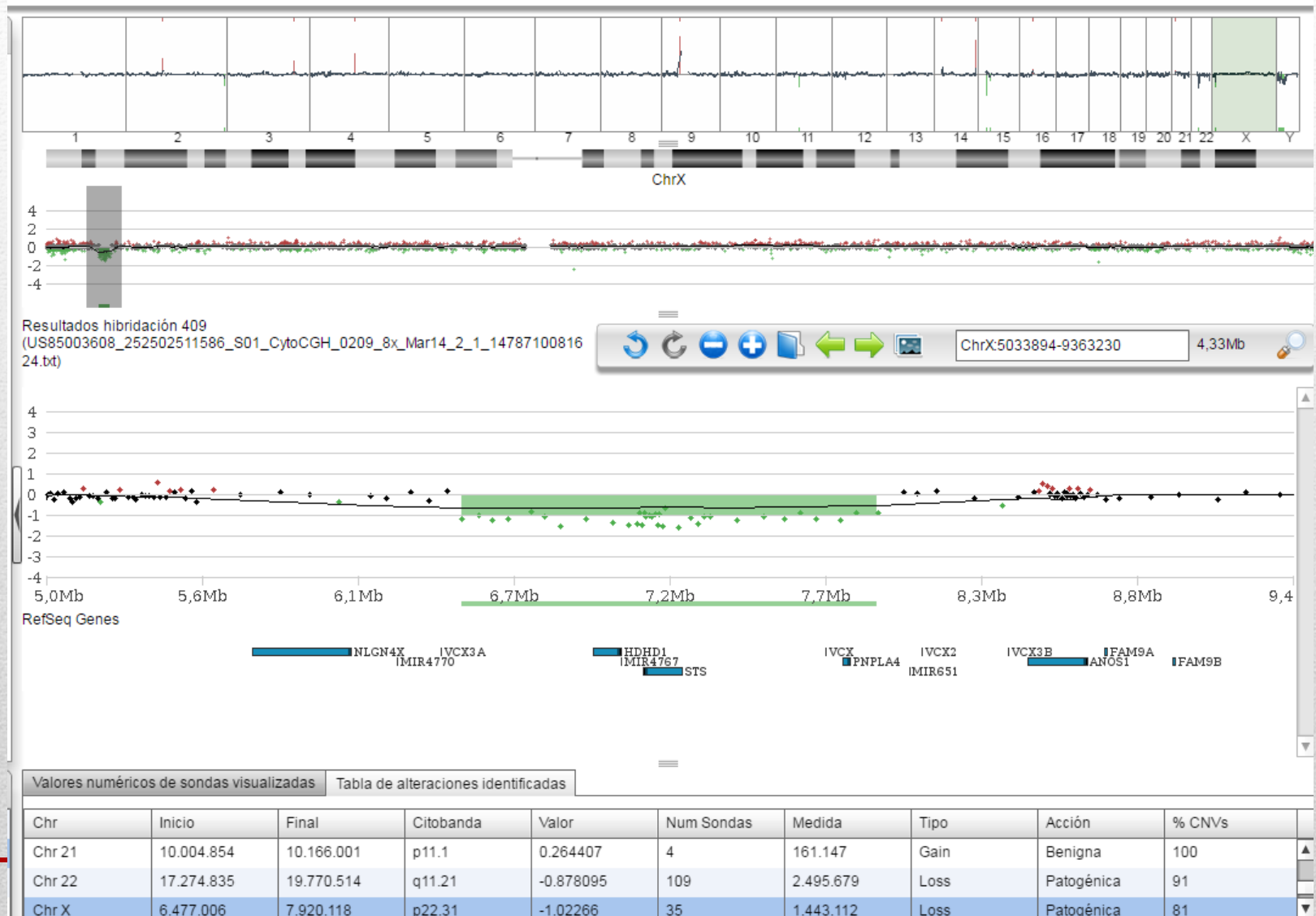
# Fetus (Fallot)

arr22q11.21(17274835-19770514)x1,Xp22.31(6477006-7920118)x1

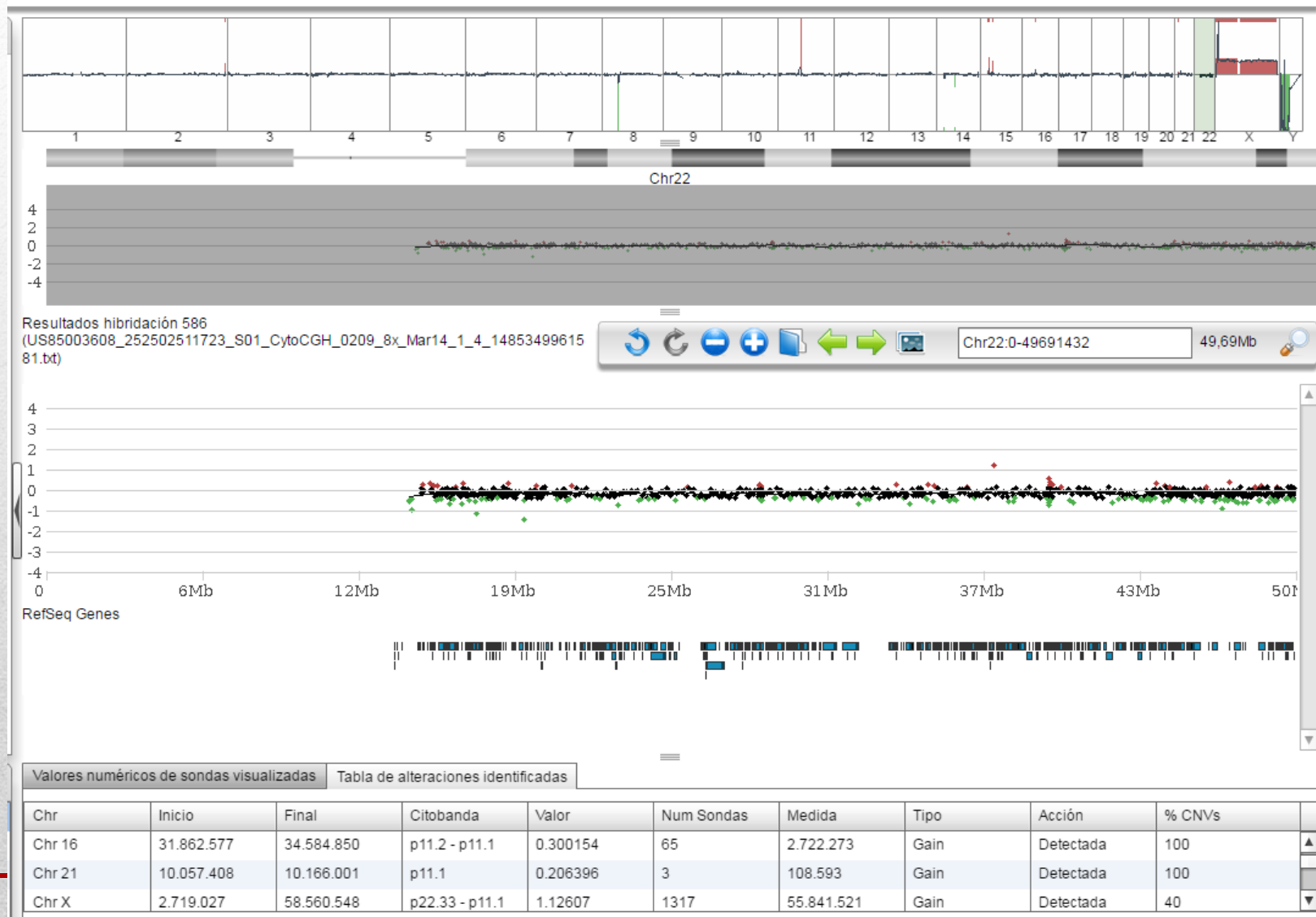


# Fetus (Fallot)

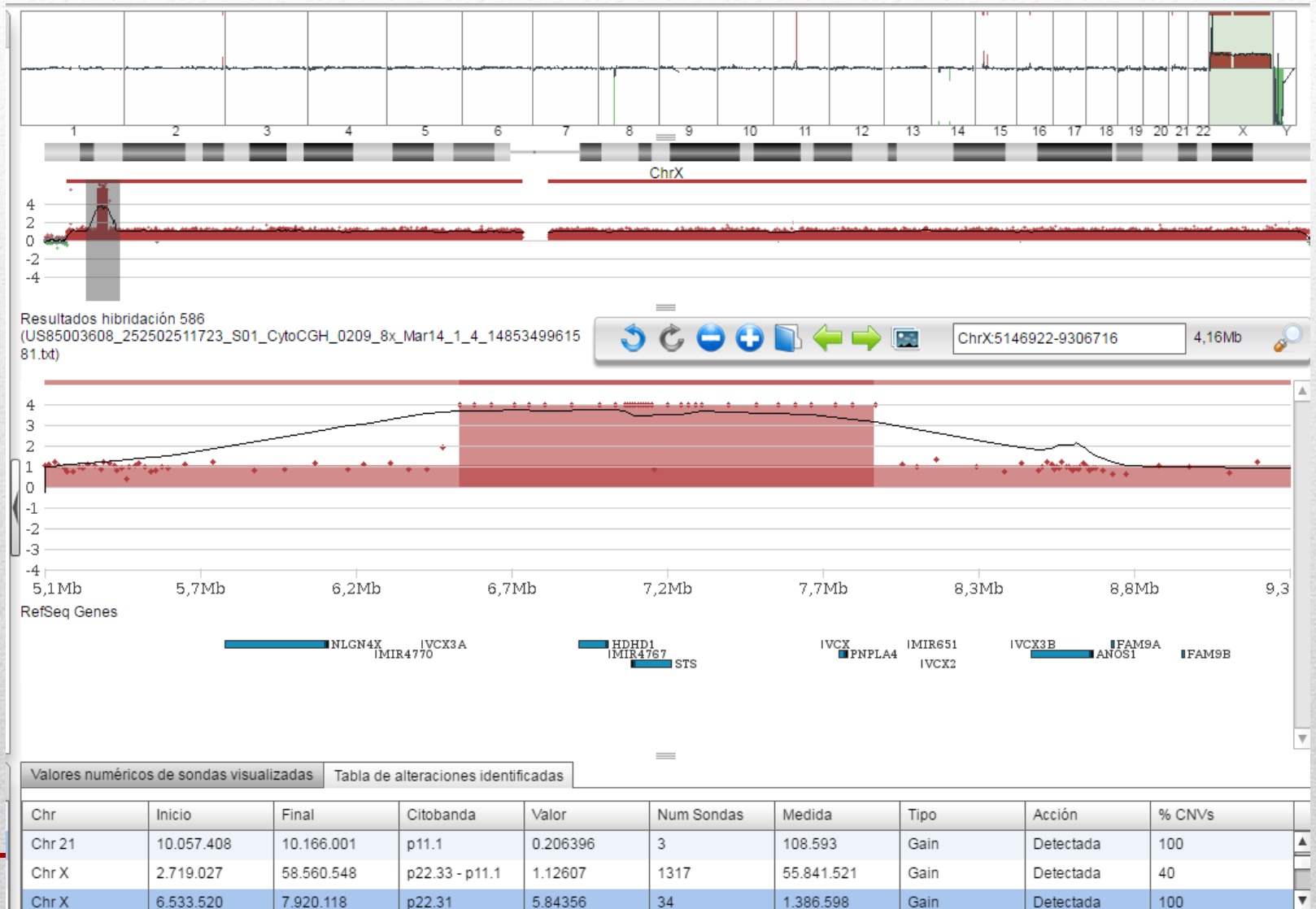
arr22q11.21(17274835-19770514)x1,Xp22.31(6477006-7920118)x1

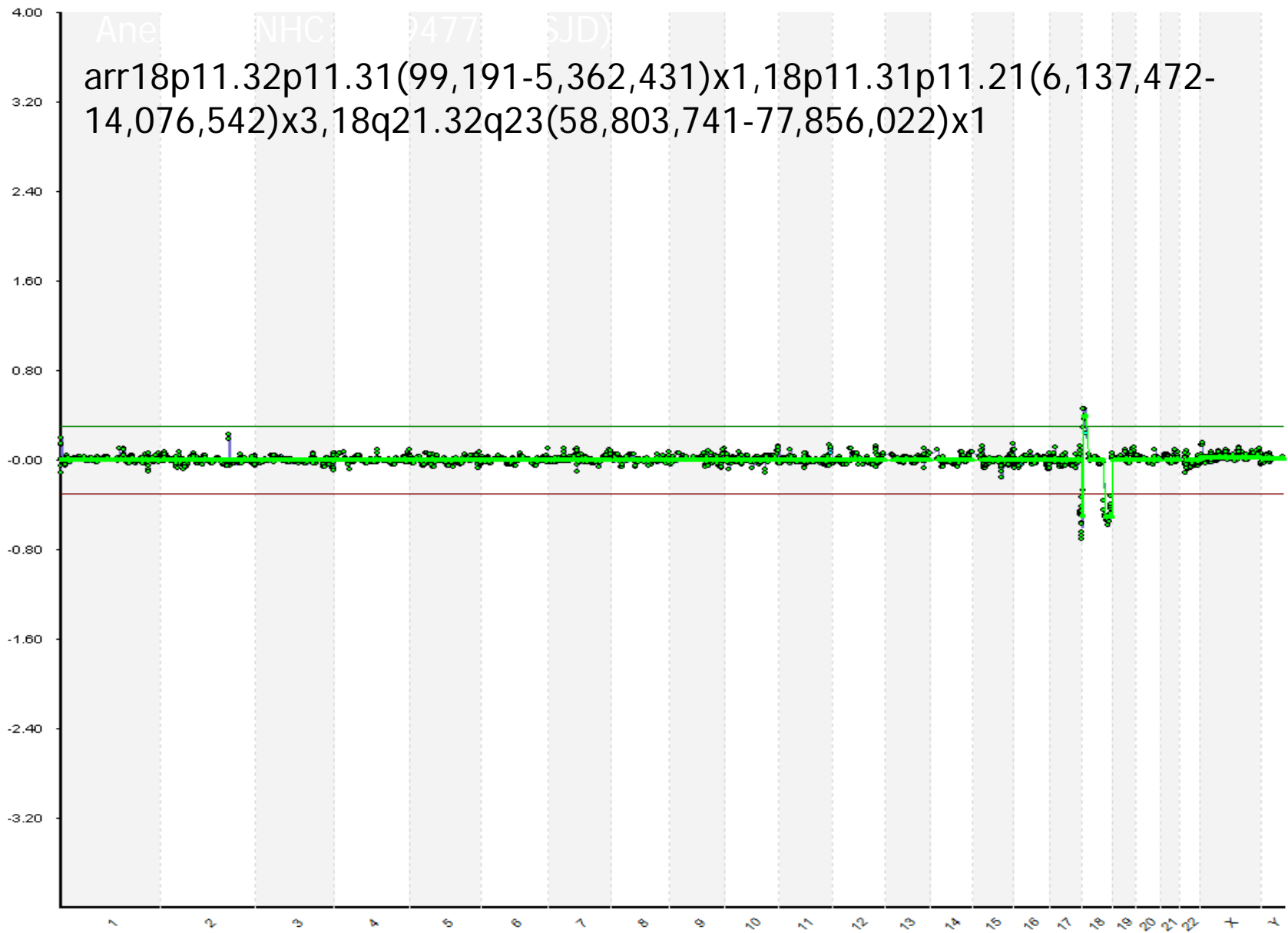


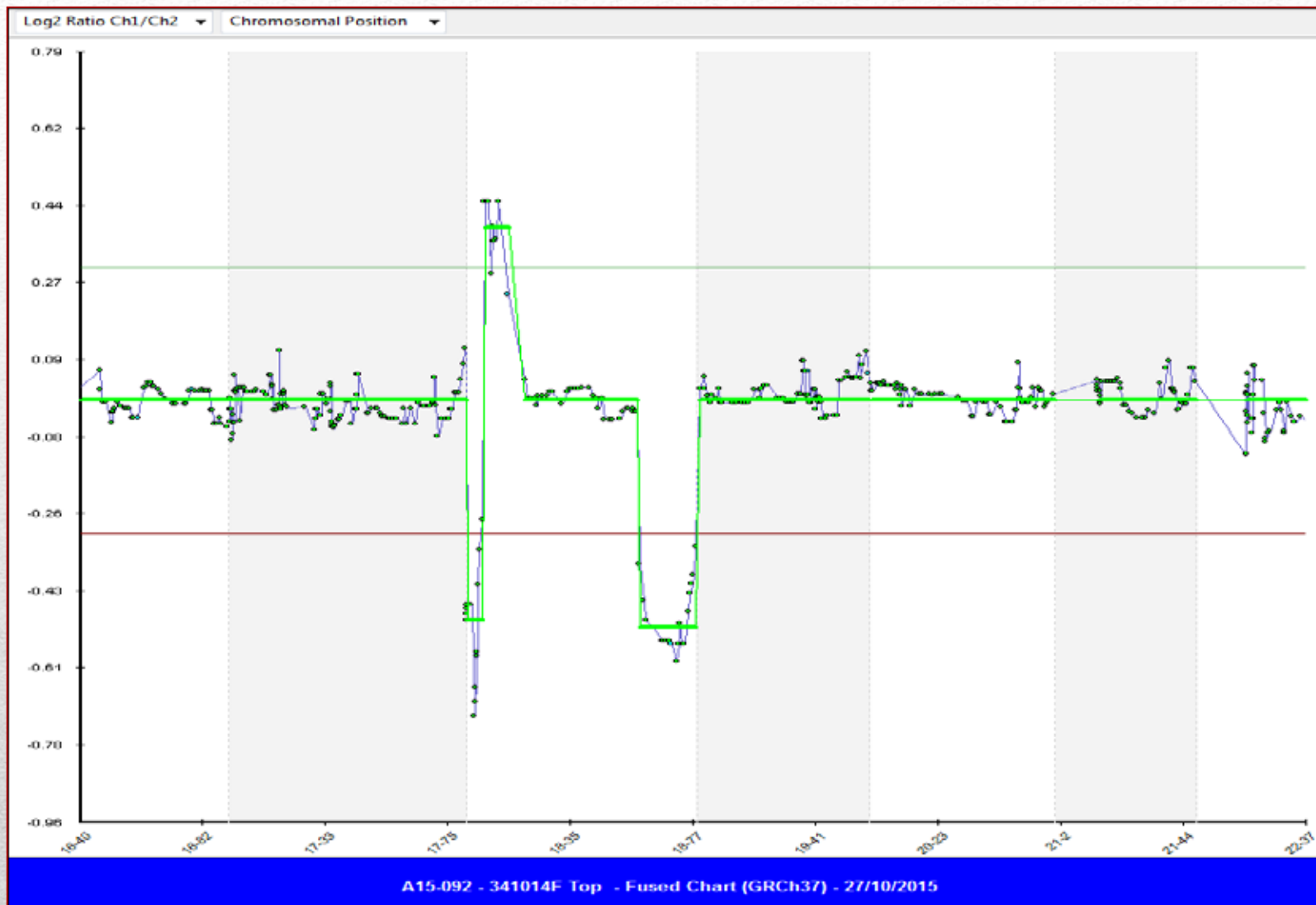
# Mare: arr(1-22,X)x2



# Pare: arrXp22.31(6477006-7920118)x0





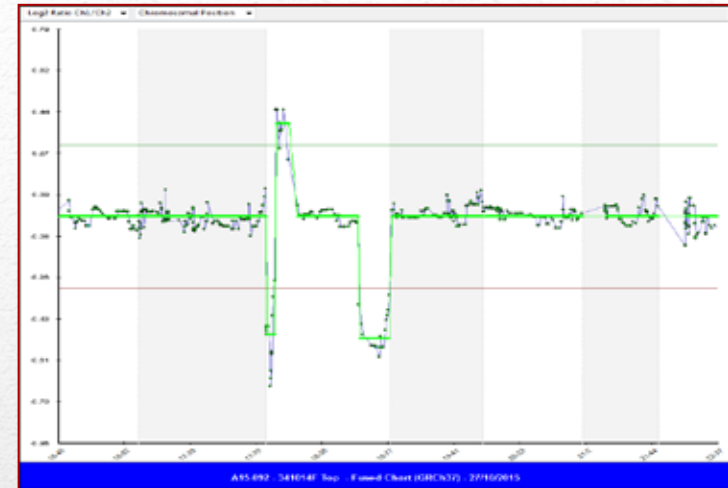


Anell cr8 NHC 1449477 HSJD

arr18p11.32p11.31(99,191-5,362,431)x1,18p11.31p11.21(6,137,472-14,076,542)x3,18q21.32q23(58,803,741-77,856,022)x1



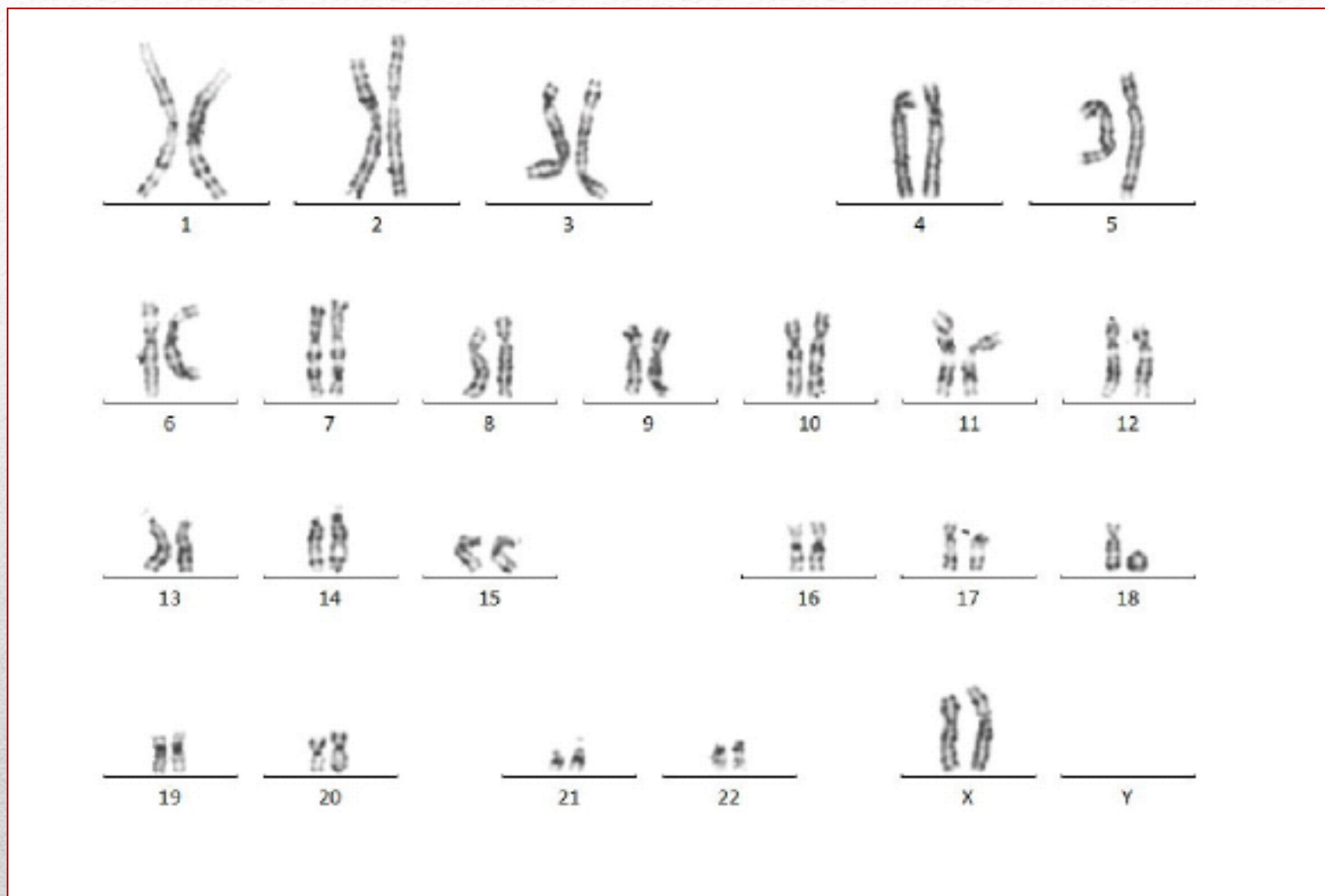
Peus bots bilat +ARSA  
Anell 8 en mosaic  
Edema subcutani  
Protusió llengua  
Absència moviments



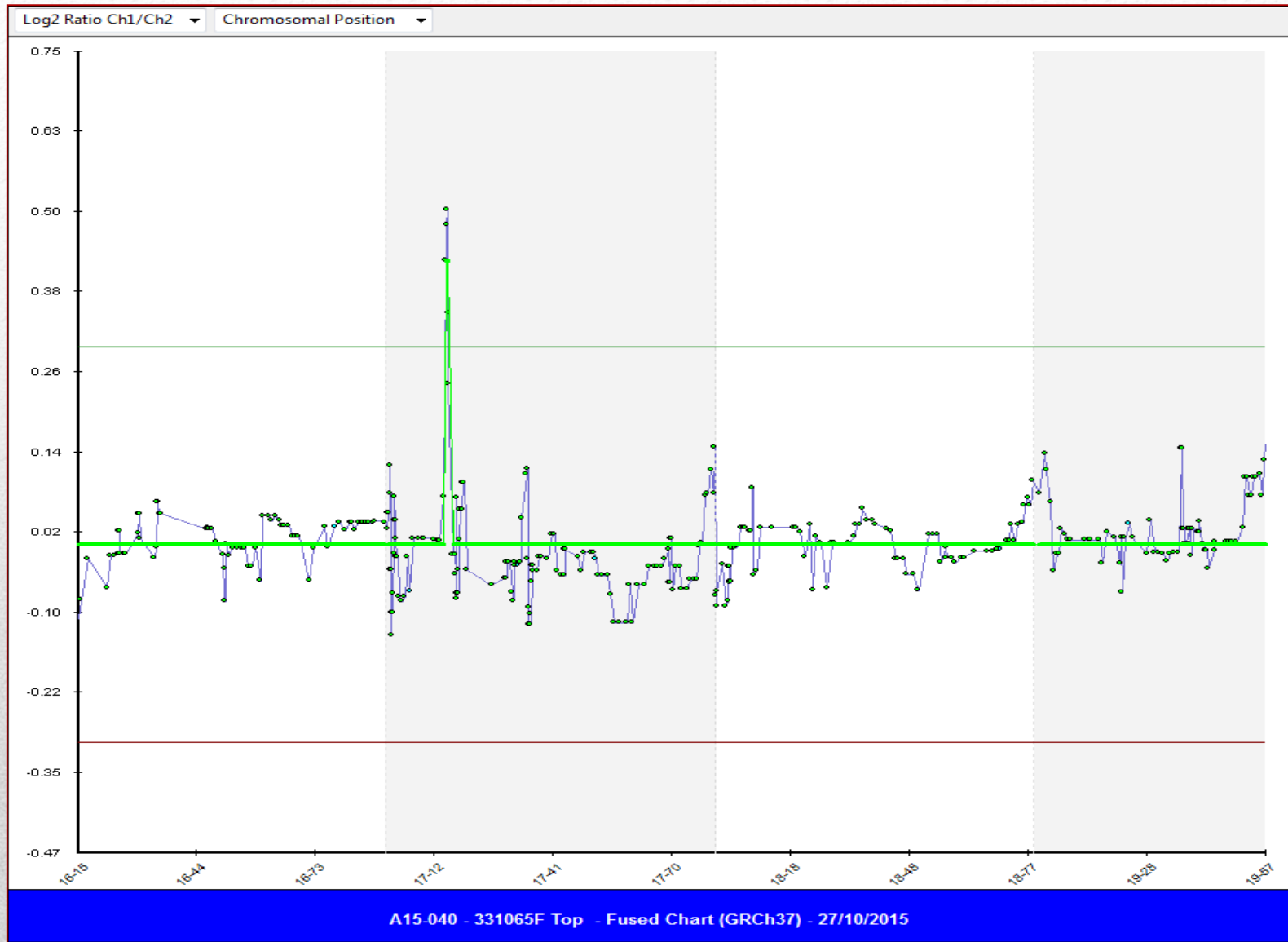
**Resultado:**arr18p11.32p11.31(99,191-5,362,431)x1,18p11.31p11.21(6,137,472-14,076,542)x3,18q21.32q23(58,803,741-77,856,022)x1

El análisis de la muestra pone de manifiesto un perfil de mujer con dos deleciones terminales que afectan el brazo corto y largo del cromosoma 18 y una duplicación intersticial de la región cromosómica 18p11.31p11.21 con un tamaño de ~8Mb. Las deleciones tienen un tamaño de ~5Mb y 19Mb respectivamente, e incluyen genes dosis sensitivos cuya haploinsuficiencia se ha asociado a atresia aurial congénita (*TSHZ1*) y alteraciones cognitivas (*ZNF407*, *NETO1*).

**Interpretación:** Este perfil es compatible con un anillo del cromosma 18 por lo que sería de interés realizar un cariotipo convencional. La clínica que se ha descrito asociada a casos similares es muy variable en función del tamaño de las alteraciones y de si existe o no mosaicismo. Entre otras, puede incluir discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, alteraciones metabólicas (Schinzel, 2001; Carter et al., 2015).

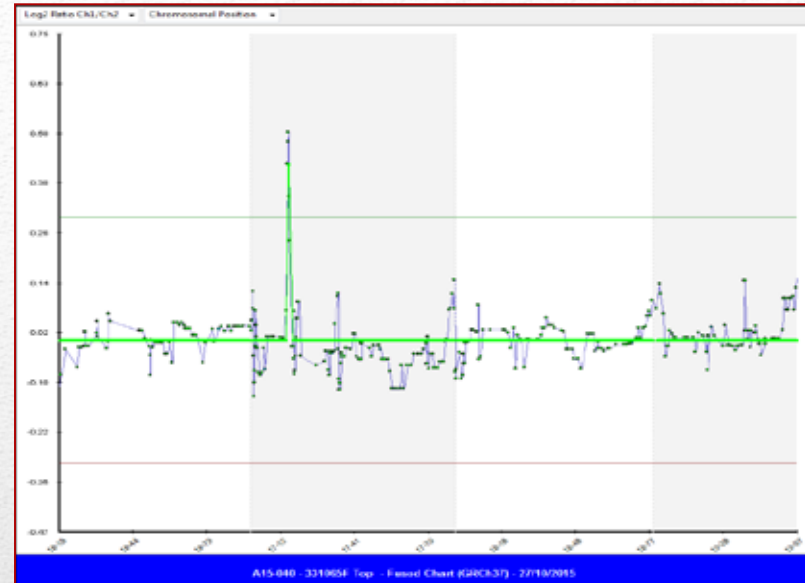


Cariotip (ISCN): mos 45,XX,-18[17]/46,XX,r(18)(p11q21)[33]



NHG\_4903579 arr17p12(14,864,897-15,475,024)x3

Hidrops fetal 27 s.  
Cardiomegàlia + IT  
Fallada cardíaca

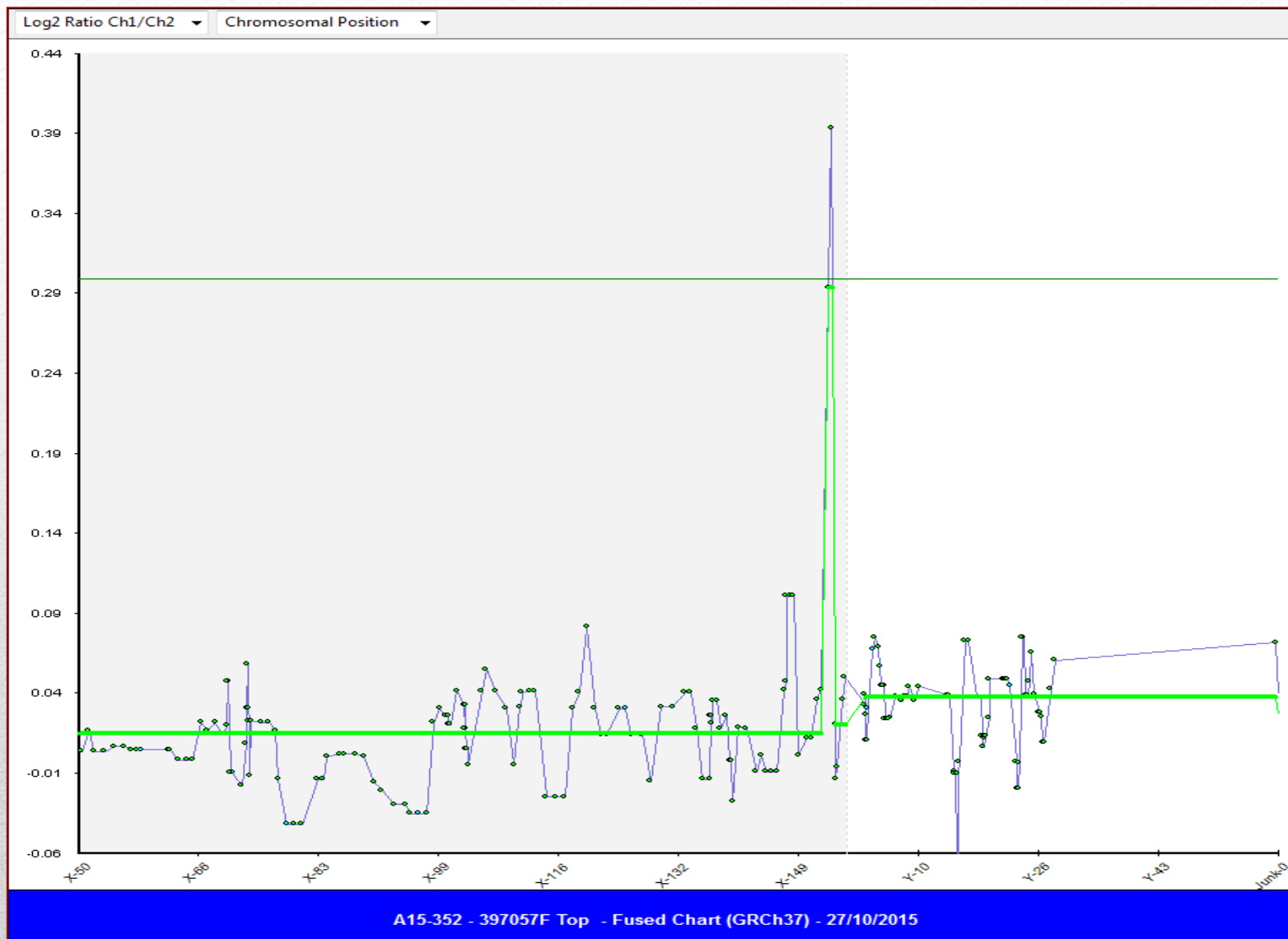


Resultado: arr17p12(14864898-15475024)x3

El análisis de la muestra pone de manifiesto un perfil de mujer con una duplicación intersticial de la región cromosómica 17p12.

Interpretación: la duplicación tiene un tamaño de 610Kb e incluye el gen PMP22. La duplicación de este gen se asocia a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1, OMIM#118220).

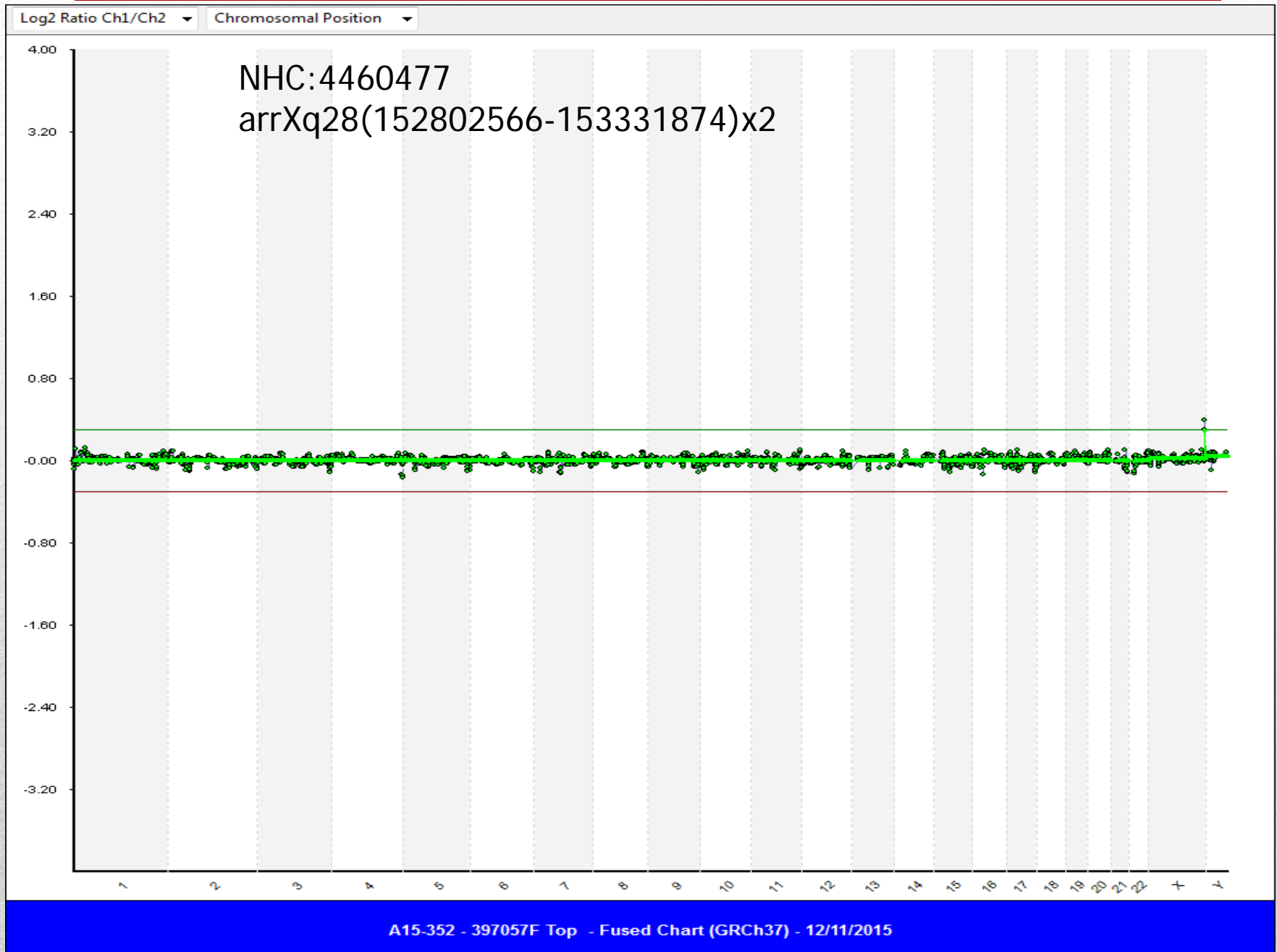
Consejo Genético: el 67-80% de los casos de CMT1 son familiares, siendo uno de los progenitores portador de la duplicación. Ante esta situación, el riesgo para CMT1 a la descendencia es del 50%. En el 20-33% de los casos restantes, la mutación es de novo, por lo que el riesgo de recurrencia es igual a de la población general.



NHG-4460477 arrXq28(152,802,566-153,331,874)x2

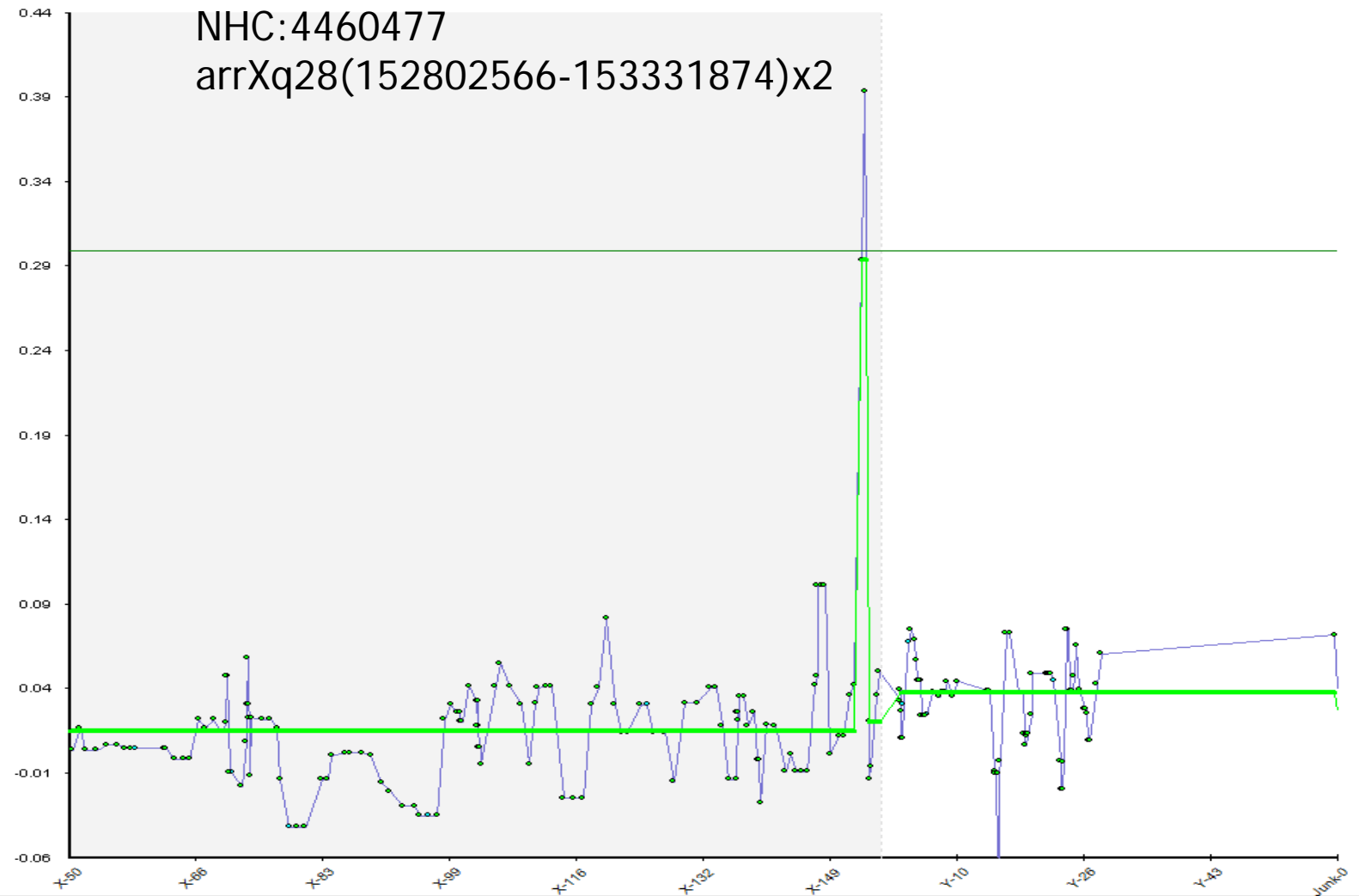
## Assessorament genètic post-test

- En CNVs patogèniques (i probablement patogèniques) caldrà abordar els conceptes de penetrància i variabilitat en l'expressió.
  - En CNVs patogèniques (i probablement patogèniques) que requereixin estudis familiars per a la seva millor classificació, s'hauran de prendre mostres parentals, si no s'han pres prèviament.
  - S'han de comentar els possibles tractaments i mesures de prevenció destinades a modificar el pronòstic a llarg termini, en cas que existeixin.
  - Assessorament post-ILE o post-naixement: per completar el diagnòstic multidisciplinari, comentar els riscos futurs i les opcions reproductives disponibles en una reflexió conjunta amb la parella.
-



Log2 Ratio Ch1/Ch2

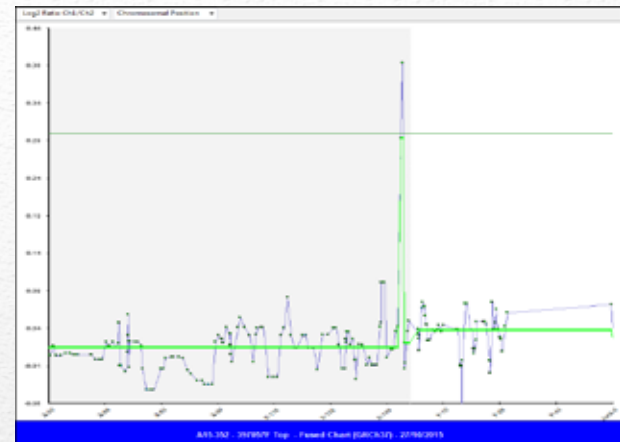
Chromosomal Position



A15-352 - 397057F Top - Fused Chart (GRCh37) - 27/10/2015



Fill previ retard psicomotor  
MLPA: duplicació Xq28  
Inclou MECP28 (exons 3,4)  
Estudi parental pendent



Resultado: arrXq28(152802566-153331874)x2

El análisis de la muestra pone de manifiesto un perfil de hombre con una duplicación intersticial que afecta la región cromosómica Xq28.

#### Interpretación

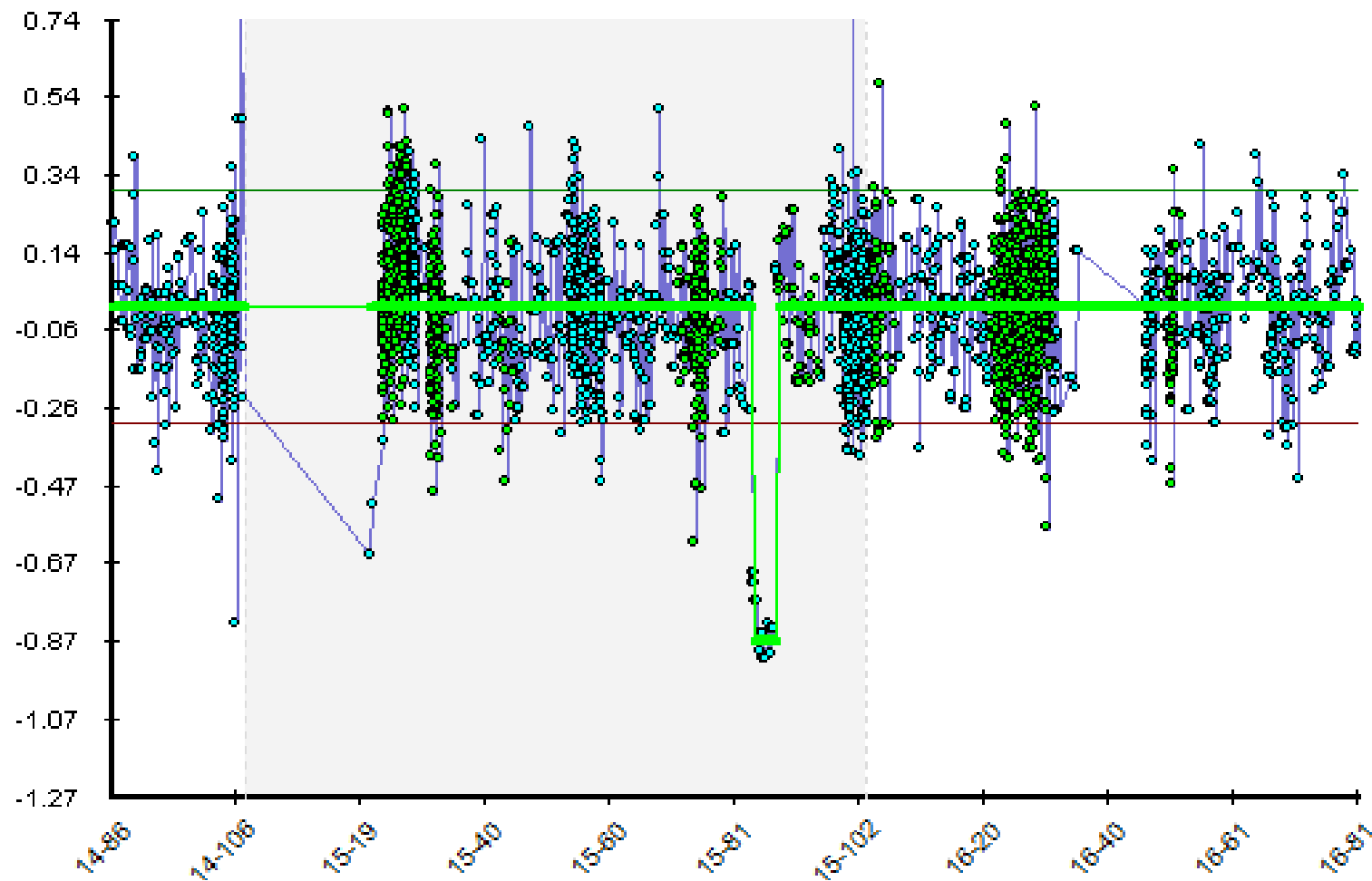
Se trata de una duplicación de ~530 Kb que afecta la región cromosómica Xq28 y que incluye genes descritos como responsables de patología en la base de datos del OMIM

(<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>>), entre ellos los genes L1CAM, IRAK1 y el gen MECP2. Duplicaciones del gen MECP2 se asocianan con retraso severo del desarrollo (Van Esch, 2012). Esta alteración queda recogida en las bases de datos (<<http://decipher.sanger.ac.uk/>>) y reconocida como responsable de patología por el ISCA (The International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium).

Consejo Genético: es necesario el estudio de [redacted] mediante arrayCGH y/o MLPA para determinar si es portadora de la misma duplicación. Se recomienda asesoramiento genético en futuros embarazos.

Log2 Ratio Ch1/Ch2

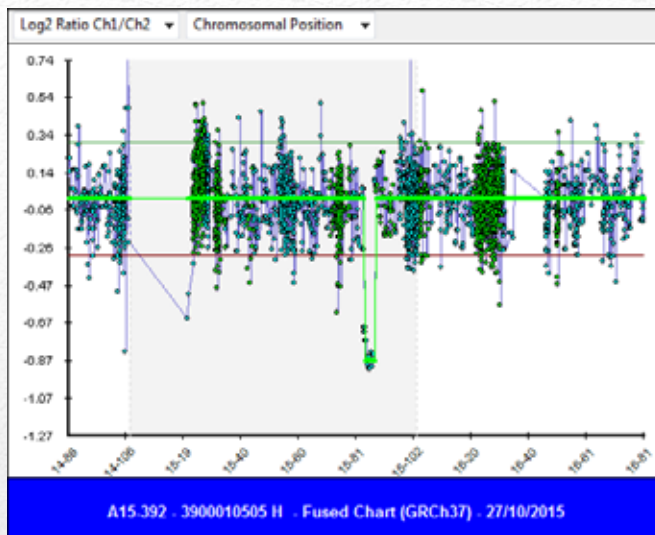
Chromosomal Position



A15-392 - 3900010505 H - Fused Chart (GRCh37) - 27/10/2015

arr15q25.2q25.3(84,016,862-87,813,407)x1 dn

NHC4415749



DUBTE DIAGNÒSTIC  
TN augmentada > p99 (3.5 mm)  
Risc T21 1/16  
Anatomia fetal correcta

Resultado: arr15q25.2q25.3(84016862-87813407)x1

El análisis de la muestra pone de manifiesto un perfil de hombre con una delección intersticial en el brazo largo del cromosoma 15.

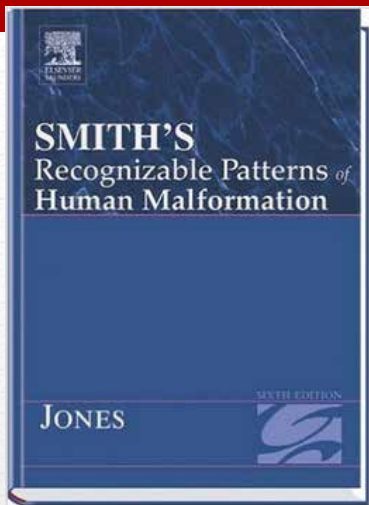
Interpretación: se trata de una delección de ~3.7Mb que afecta la región cromosómica 15q25.2q25.3. Delecciones más pequeñas se describen como variantes de significado incierto en la base de datos ISCA (The International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium).

Futuros estudios: se recomienda el estudio familiar para determinar si la delección 15q25.2q25.3 es heredada de alguno de los progenitores.

#### CITOGÈNÈTICA CONSTITUCIONAL

##### AMPLIACIÓ DEL ESTUDIO

El estudio mediante arrayCGH de los progenitores biológicos ha puesto de manifiesto que la alteración detectada en la muestra de biopsia de corion de [redacted] se trata de una delección de novo de ~3.7Mb que afecta la región cromosómica 15q25.2q25.3. La alteración detectada solapa con una región de un reordenamiento recurrente (síndrome de microdelección 15q25, OMIM #614294) que se ha descrito asociado a trastornos del neurodesarrollo y que se ha propuesto como variante de alto riesgo para trastornos neurológicos pediátricos (Cooper et al., 2011).



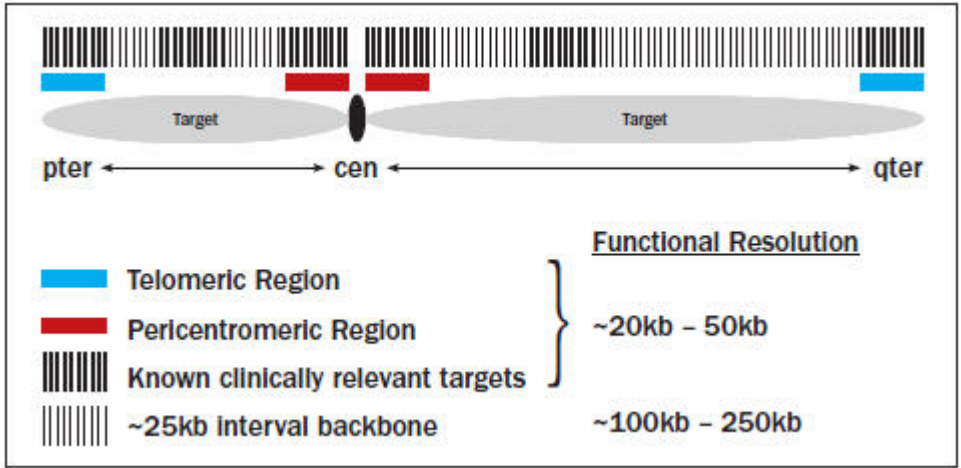
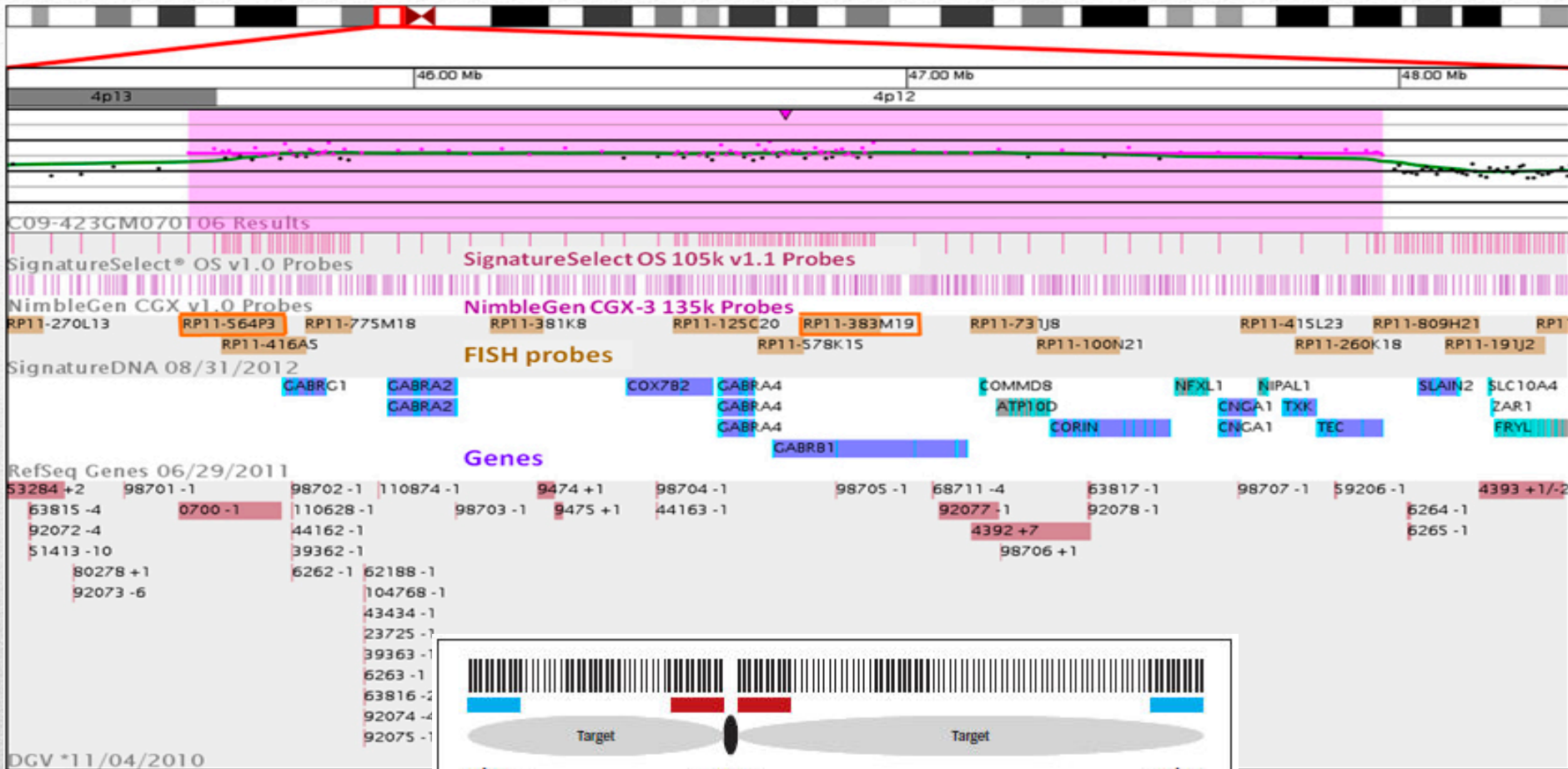
2006 edition

1p36 deletion syndrome  
22q13 deletion syndrome



2013 edition

1p36 deletion syndrome  
1q41q42 microdeletion syndrome  
1q43q44 microdeletion syndrome  
2q31.1 microdeletion syndrome  
2q37 deletion syndrome  
3q29 microdeletion syndrome  
9q34.3 subtelomeric deletion syndrome  
15q24 microdeletion syndrome  
16p11.2p12.2 microdeletion syndrome  
17q21 microdeletion syndrome  
22q13 deletion syndrome  
Xq distal duplication or disomy



**Table 1** Commercial offering of noninvasive prenatal screening for subchromosomal abnormalities

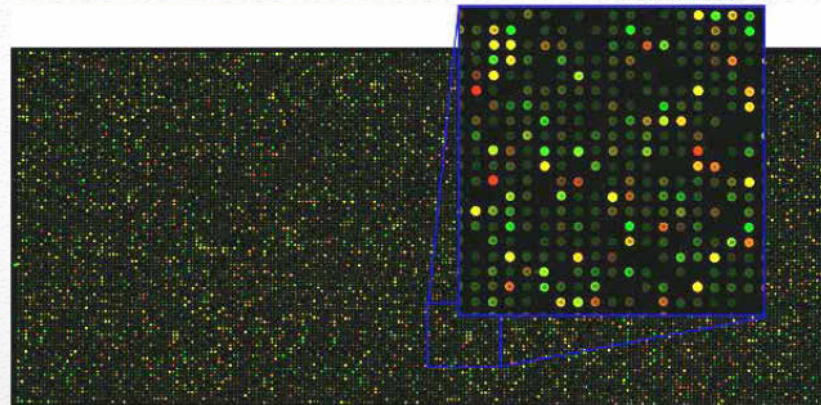
Company	Test name	Trisomies	Microdeletions	Testing option
Sequenom	MaterniT21Plus <sup>a</sup>	21, 18, 13, 16, 22	22q11.2 (DiGeorge or velocardiofacial syndrome), 1p36 deletion, 5p (Cri-du-chat syndrome), 15q11.2 (Angelman and Prader-Willi syndrome) 4p (Wolf-Hirschhorn syndrome), 8q (Langier-Gideon syndrome), 119 (Jacobsen syndrome)	Opt out
Natera	Panorama <sup>b</sup>	21, 18, 13	22q11.2 (Di George or velocardiofacial syndrome), 1p36 deletion, 5p (Cri-du chat syndrome), 15q11.2 (Angelman and Prader-Willi syndrome)	Opt in
BGI	NIFTY Plus <sup>c,d,*</sup>	21, 18, 13	5p-, 1p36, and 2q33.1 deletions	N/A
Igenomix <sup>e</sup>	Nace Plus <sup>f,*</sup>	18, 13, 21, 9, 16	22q11.2 (DiGeorge syndrome), 1p36, 15q11.2 (Angelman, Prader-Willi syndromes) 5p (Cri-du-chat syndrome), and 4p (Wolf-Hirschhorn syndrome)	N/A
Illumina	Verifi <sup>g</sup>	18,13, 21, 9,16	22q11.2 (DiGeorge syndrome), 1p36, 15q11.2 (Angelman, Prader-Willi syndromes) 5p (Cri-du-chat syndrome), and 4p (Wolf-Hirschhorn syndrome)	Opt in

\*In these cases the tests are differentiated by name to specifically order the microdeletion testing content.

N/A, not applicable.

<sup>a</sup><http://laboratories.sequenom.com/maternit21plus/prenatal-test-information-for-providers>. <sup>b</sup><http://www.panoramatest.com/en/healthcare-provider/#about>. <sup>c</sup>[http://www.niftytest.com/wp-content/uploads/2014/09/BGIDX\\_NIFTY\\_Leaflet\\_24.06.2014\\_New\\_Code.pdf](http://www.niftytest.com/wp-content/uploads/2014/09/BGIDX_NIFTY_Leaflet_24.06.2014_New_Code.pdf). <sup>d</sup>[http://www.bgilearning.com/down/NIFTY\\_PPT.pptx](http://www.bgilearning.com/down/NIFTY_PPT.pptx). <sup>e</sup>Previously Iviomics. <sup>f</sup><http://www.igenomix.com/wp-content/uploads/NACE-gynecologist-brochure-ENG.pdf>. <sup>g</sup>Unpublished personal communication. See also [http://progenity.com/sites/default/files/resources/GeneticCarrierPrenatal%20Req\\_082014-FINAL.pdf#view=Fit](http://progenity.com/sites/default/files/resources/GeneticCarrierPrenatal%20Req_082014-FINAL.pdf#view=Fit).

# Processament dels microarrays



## MOSTRES FETALS

Qualsevol mostra fetal amb prou contingut de DNA

Extracció del DNA

Cultiu cel·lular de rescat, per si cal més DNA, o cariotip (en T21,13 per QF-PCR)

## QF-PCR PRÈVIA

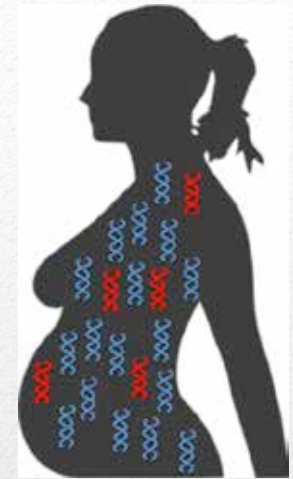
Si no s'empren SNP-arrays, és convenient realitzar una QF-PCR prèvia per:

- descartar la contaminació materna
- determinar el sexe fetal (per seleccionar el sexe del DNA control)
- diagnosticar les aneuploidies més freqüents i les triploidies

## RESOLUCIÓ MICROARRAY

En Diagnòstic Prenatal es recomana una resolució baixa, però no inferior a 0.5Mb-1Mb de mitjana ("backbone coverage") per tal de minimitzar les VOUS

# Estudi de microdelecions en DNA fetal lliure



## MICRODELETION SYNDROMES

22q11.2 deletion

Angelman

Cri-du-chat

1p36 deletion

Prader-Willi

## Deletion Syndromes

Cri-du-chat

1p36

2q33.1

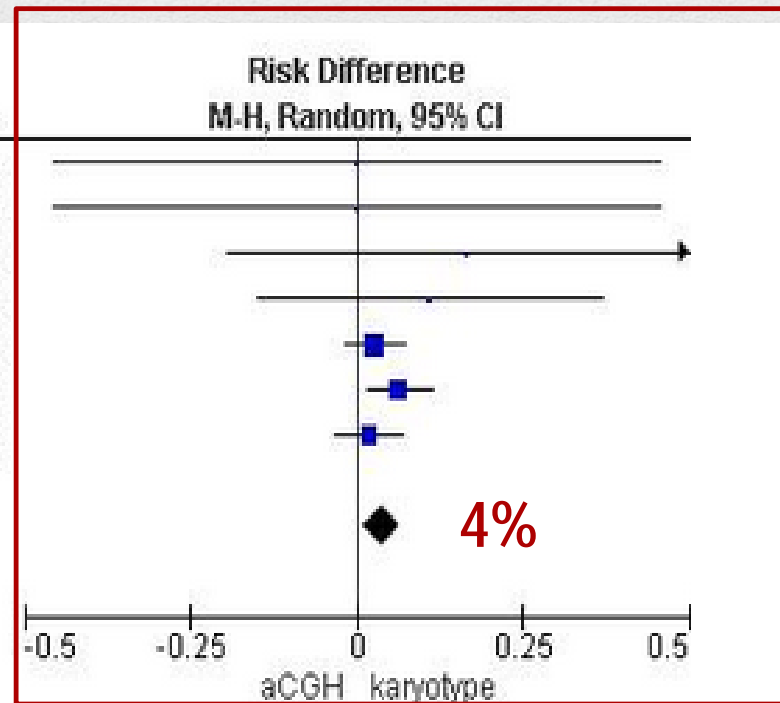
- 22q deletion syndrome (**DiGeorge**)
- 5p (**Cri-du-chat syndrome**)
- 15q (**Prader-Willi/Angelman syndromes**)
- **1p36 deletion syndrome**
- 4p (**Wolf-Hirschhorn syndrome**)
- 8q (**Langer-Giedion syndrome**)
- 11q (**Jacobsen syndrome**)
- **Trisomy 16**
- **Trisomy 22**





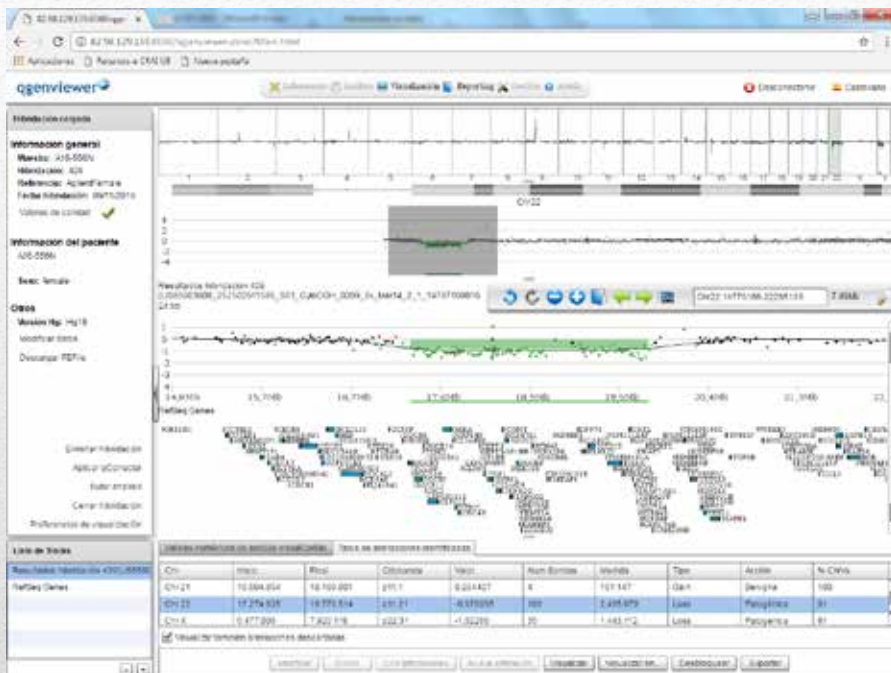
# Metanàlisi microarray en CIR (<p3 pes fetal) precoç (< 32 s.)

Study or Subgroup	Risk Difference		Year
	M-H, Random, 95% CI		
Van der Veyver	0.00	[-0.46, 0.46]	2009
Kleeman	0.00	[-0.46, 0.46]	2009
Oneda	0.17	[-0.19, 0.53]	2012
Gruchy	0.11	[-0.15, 0.37]	2012
Shaffer	0.03	[-0.02, 0.07]	2012
Present study	0.06	[0.02, 0.11]	2015
Srebniak	0.02	[-0.03, 0.07]	2015
<b>Total (95% CI)</b>	<b>0.04</b>	<b>[0.01, 0.07]</b>	
Total events			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0			
Test for overall effect: I			

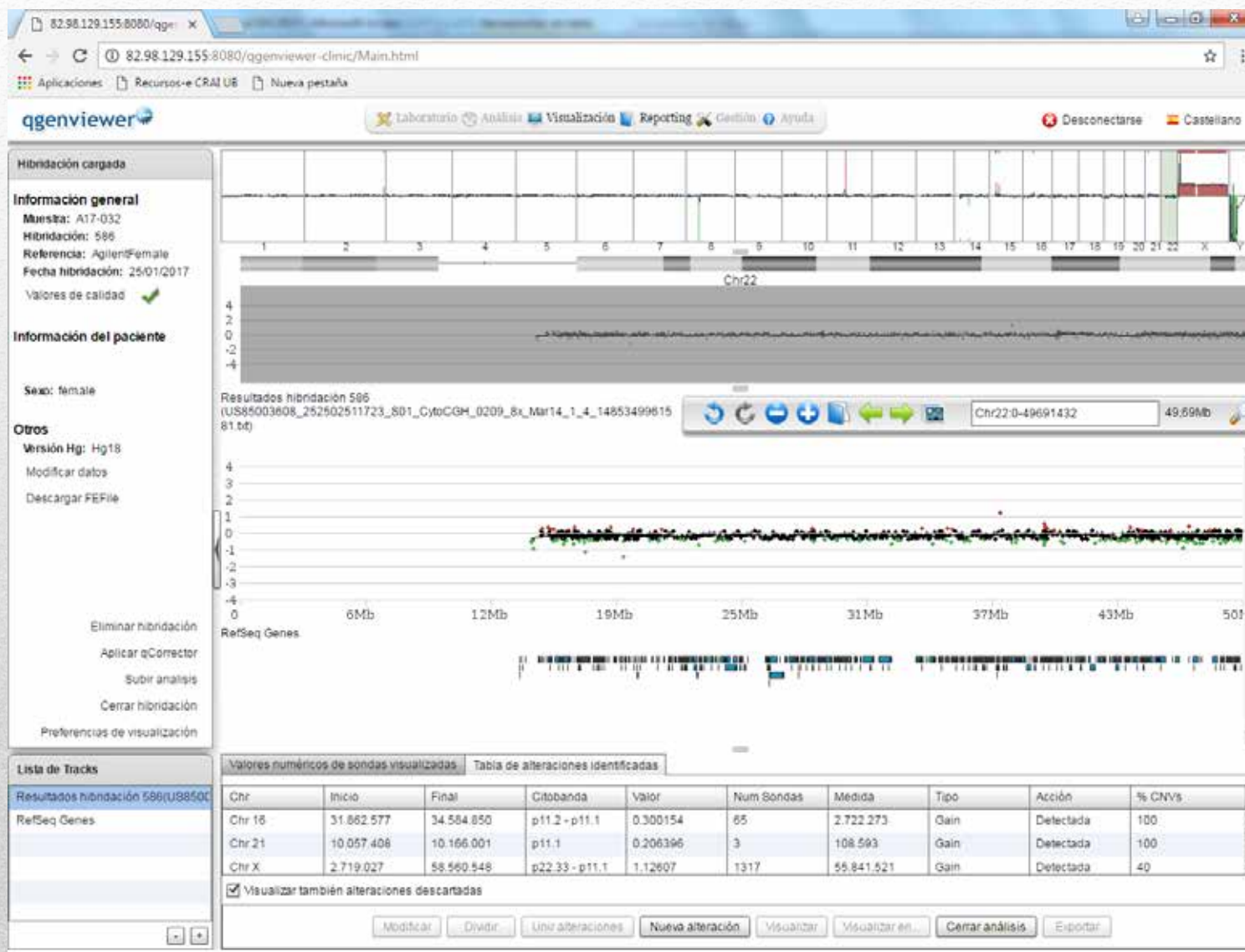


# Fetus

arr22q11.21(17274835-19770514)x1,Xp22.31(6477006-7920118)x1



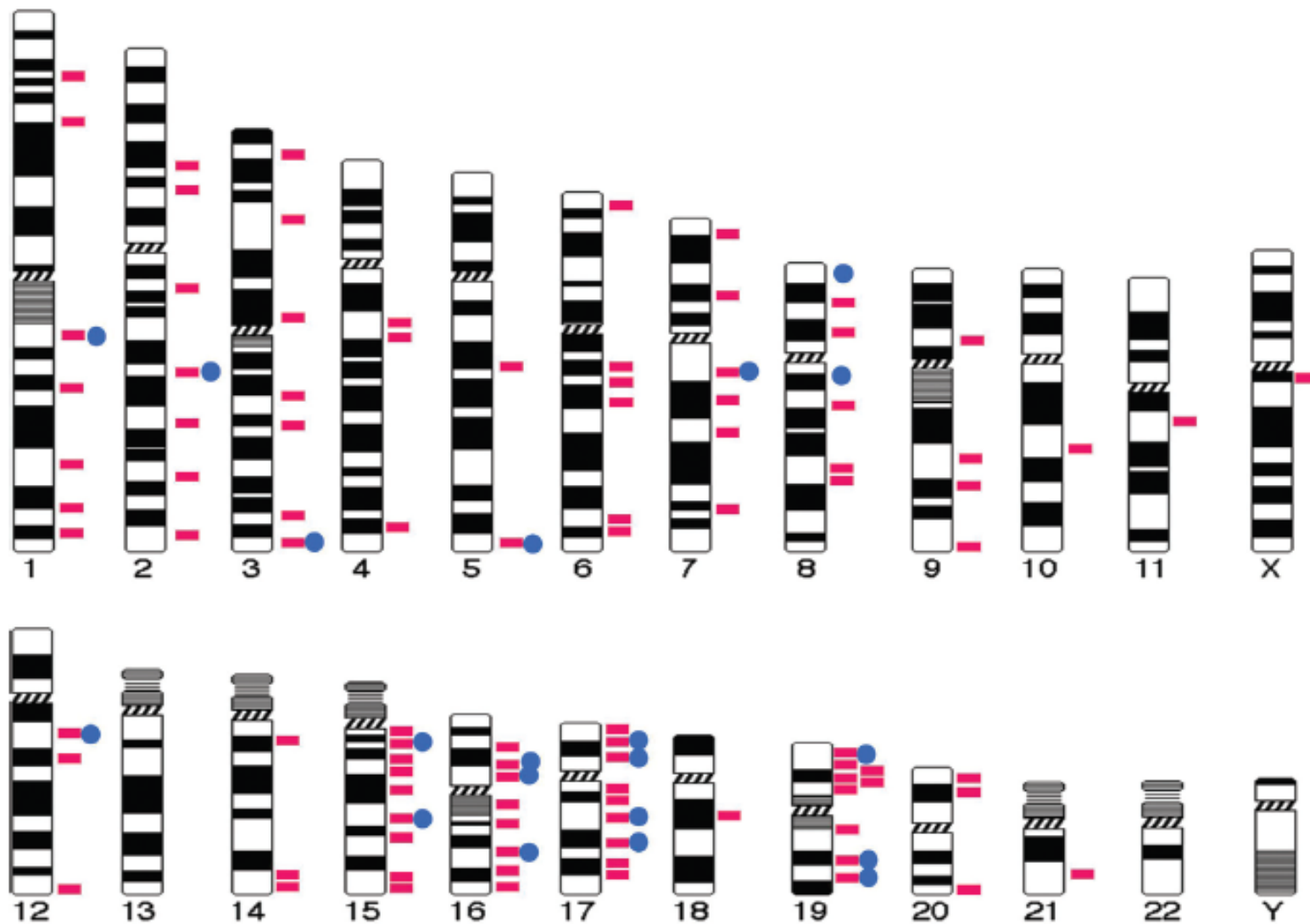
# Mare arr(1-22,X)x2



# Pare arrXp22.31(6477006-7920118)x0



# Noves síndromes de microdeleció/duplicació



# Assessorament genètic pre-test

