

DISCORDANCE CARYOTYPE/ACPA EN PRENATAL

Dr Marc NOUCHY

Département génétique, Eurofins Biomnis



Cas clinique

Mme T. 32 ans

- ❖ Première grossesse obtenue naturellement
- ❖ Antécédents personnels: pied-bot unilatéral opéré dans l'enfance
- ❖ Antécédents familiaux: RAS

❖ Echographie du 1^e trimestre à 12 SA+ 6jours:

Grossesse monofoetale

LCC 67,2 mm Clarté nucale 4 mm (99^e percentile) + canal atrio-ventriculaire trouvé sur échographie de 2^e intention

Absence d'autre anomalie morphologique décelée

DECISION DE PVC REALISEE A 13 SA+4 jours

TECHNIQUE RAPIDE DE FISH SUR NOYAUX INTERPHASIQUES

- ❧ FISH interphasique avec sondes locus spécifiques pour les chromosomes 13 et 21 et sondes centromériques pour les chromosomes 18,X,Y:

60 noyaux sur 60 analysés avec 2 signaux pour chaque paire d'autosomes:13,18,21

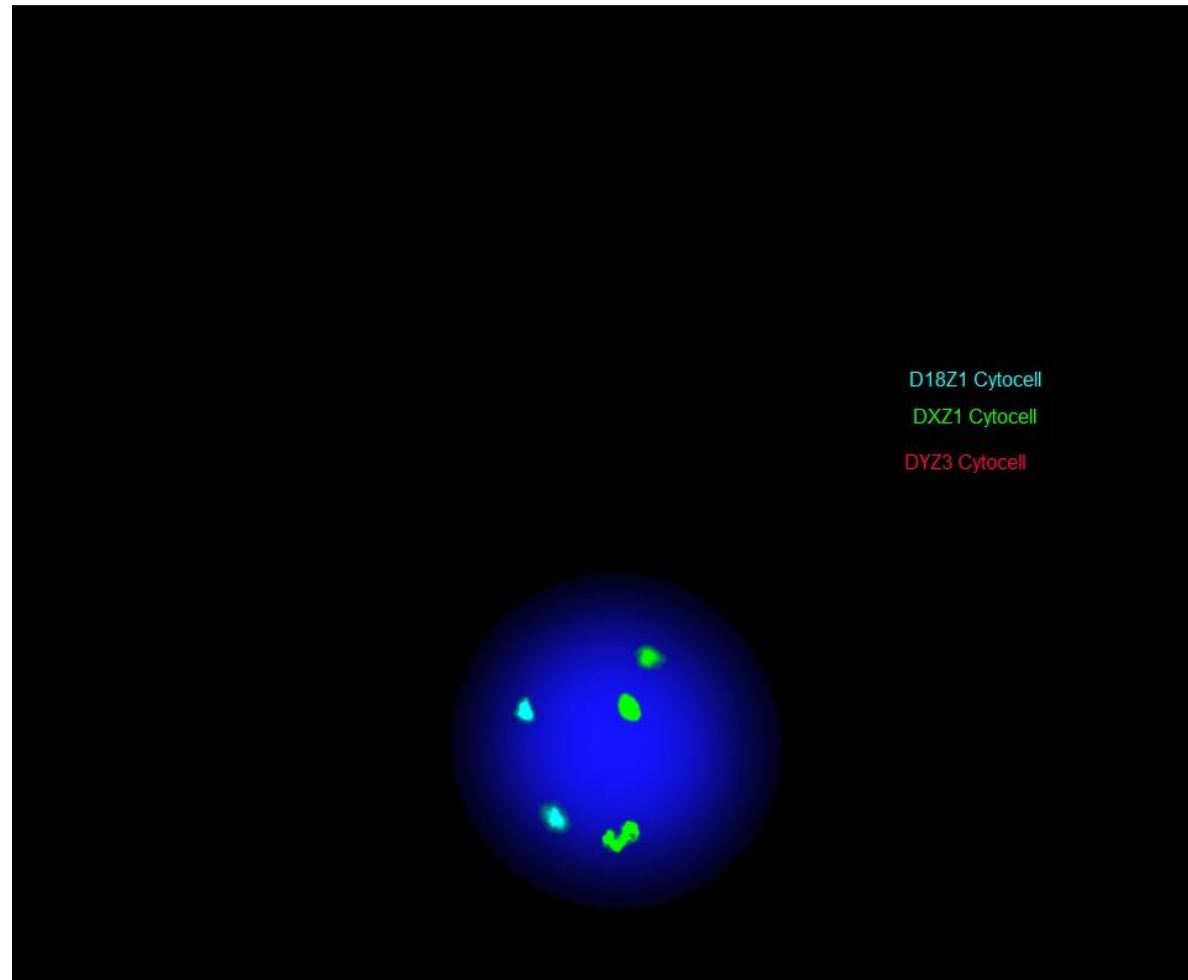
Absence de signal pour le chromosome Y

CHROMOSOME X: 34 noyaux avec 1 signal et 26 noyaux avec 2 signaux

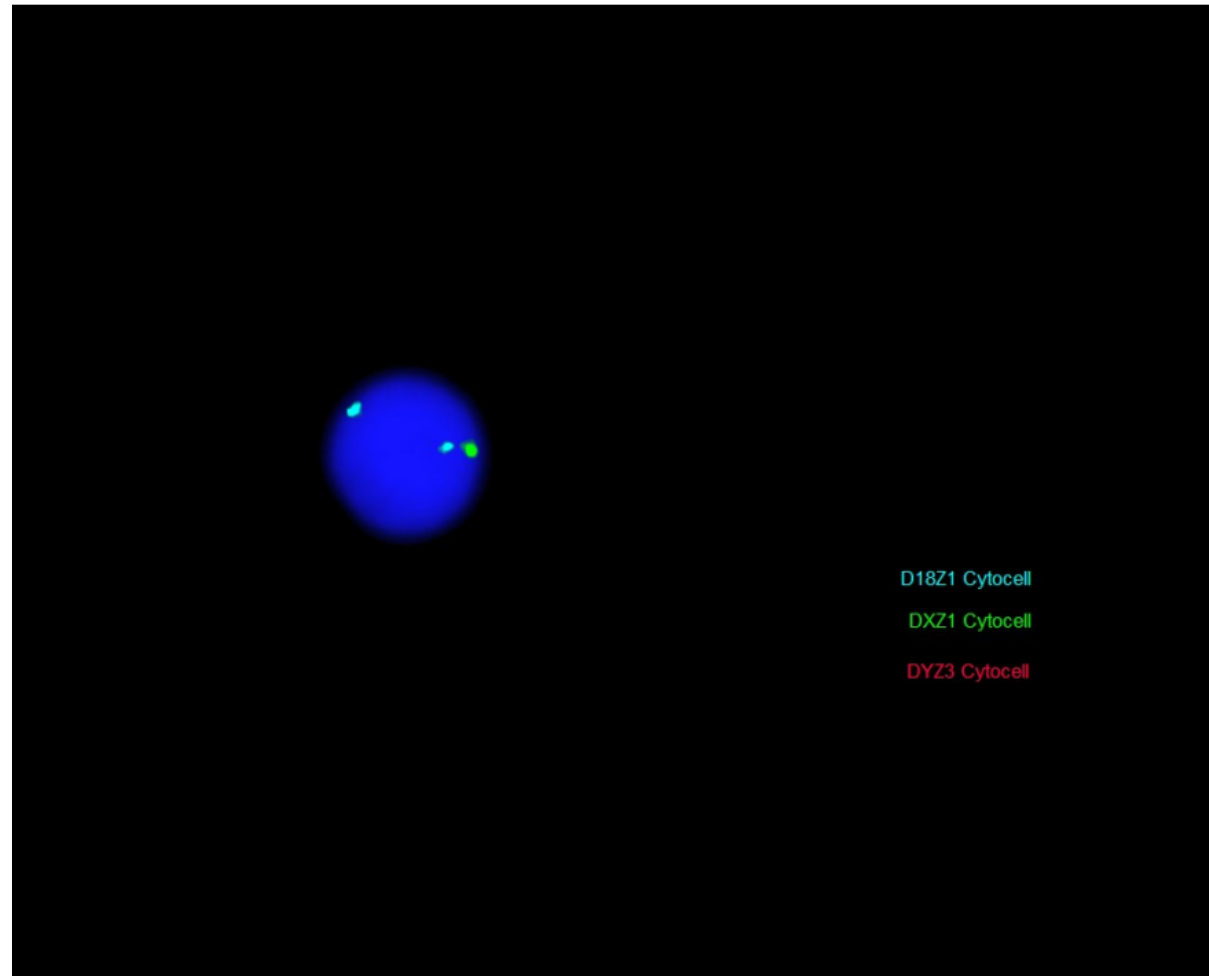
Conclusion: MONOSOMIE X EN MOSAÏQUE

Mise en culture pour caryotype + ACPA sur villosités non cultivées

FISH INTERPHASIQUE Trisomie X



FISH INTERPHASIQUE 18,X,Y monosomie X



CARYOTYPE SUR VILLOSITES CULTIVEES

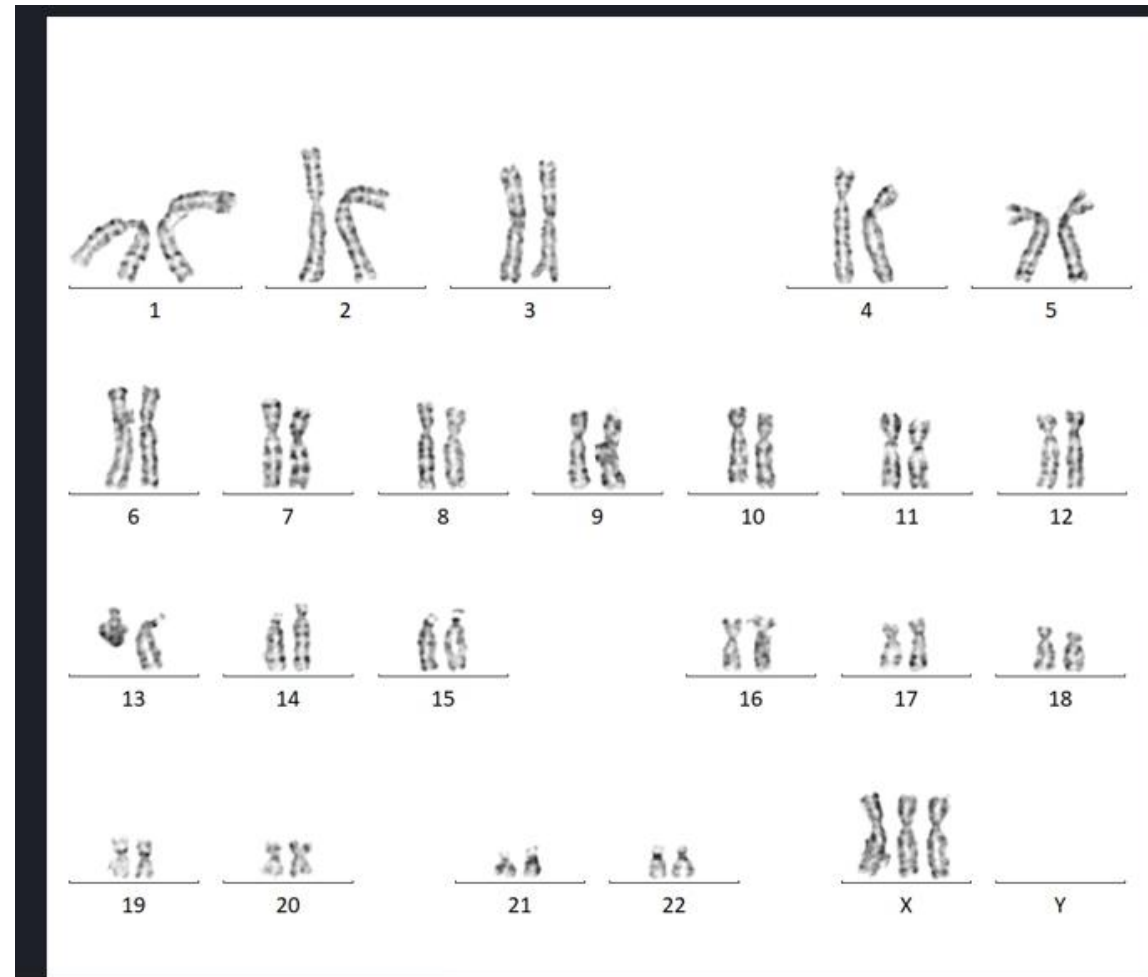
❧ MONOSOMIE X EN MOSAÏQUE MAIS CONSTITUEE DE:

1 population cellulaire avec monosomie X (11 cellules sur 20)

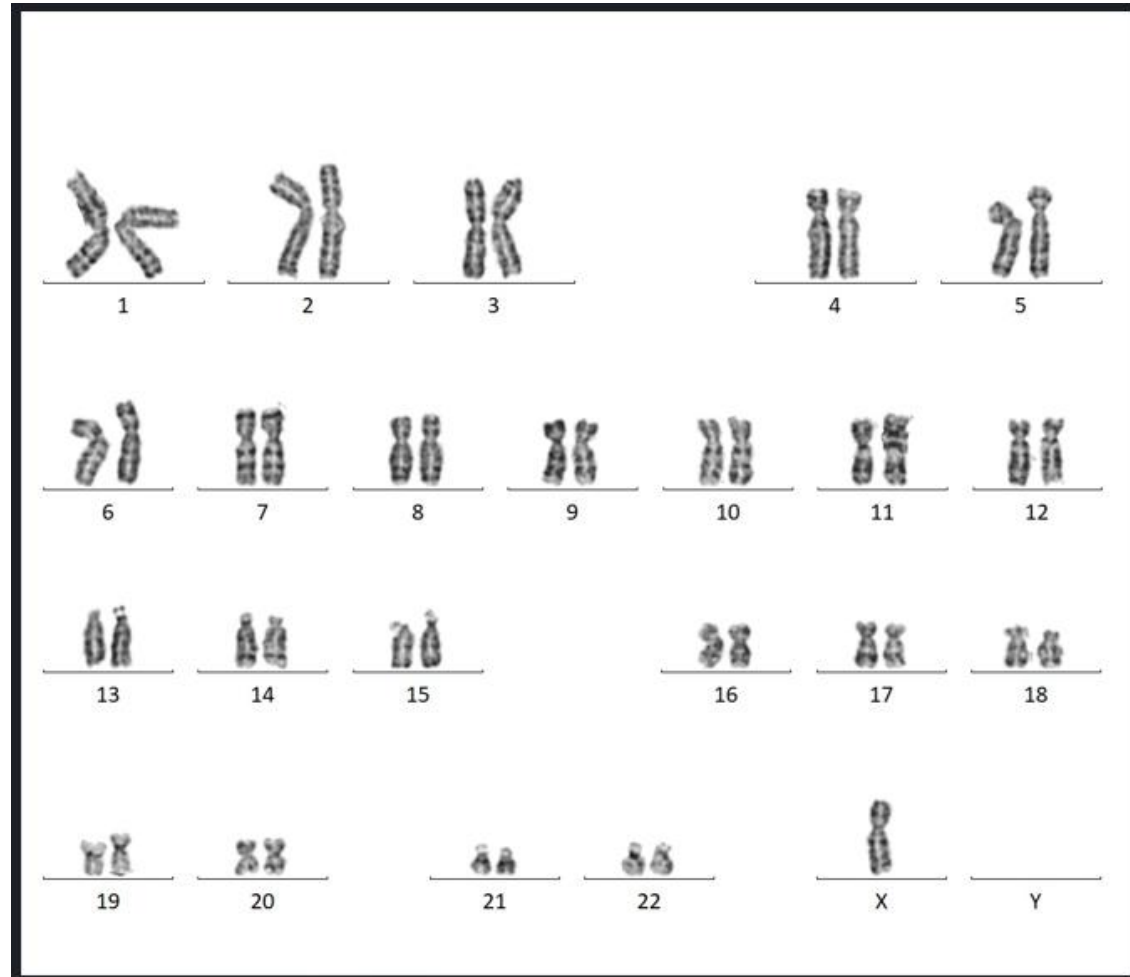
1 population cellulaire avec TRISOMIE X (9 cellules sur 20)

RESULTAT COMPATIBLE AVEC UN SYNDROME DE TURNER EN MOSAÏQUE
pouvant expliquer les signes échographiques (clarté nucale 4mm, CAV)

Caryotype 47,XXX



Caryotype 45,X



ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCE A ADN

❖ SNP ARRAY AVEC TECHNIQUE ILLUMINA

Puce Infinium Global Screening Array with Cytogenetics-24 v1.0 beadChip (GSACyto-24 v1.0)

Logiciels d'analyse: Illumina® GenomeStudio V2.0.5

Biodiscovery®NxClinical

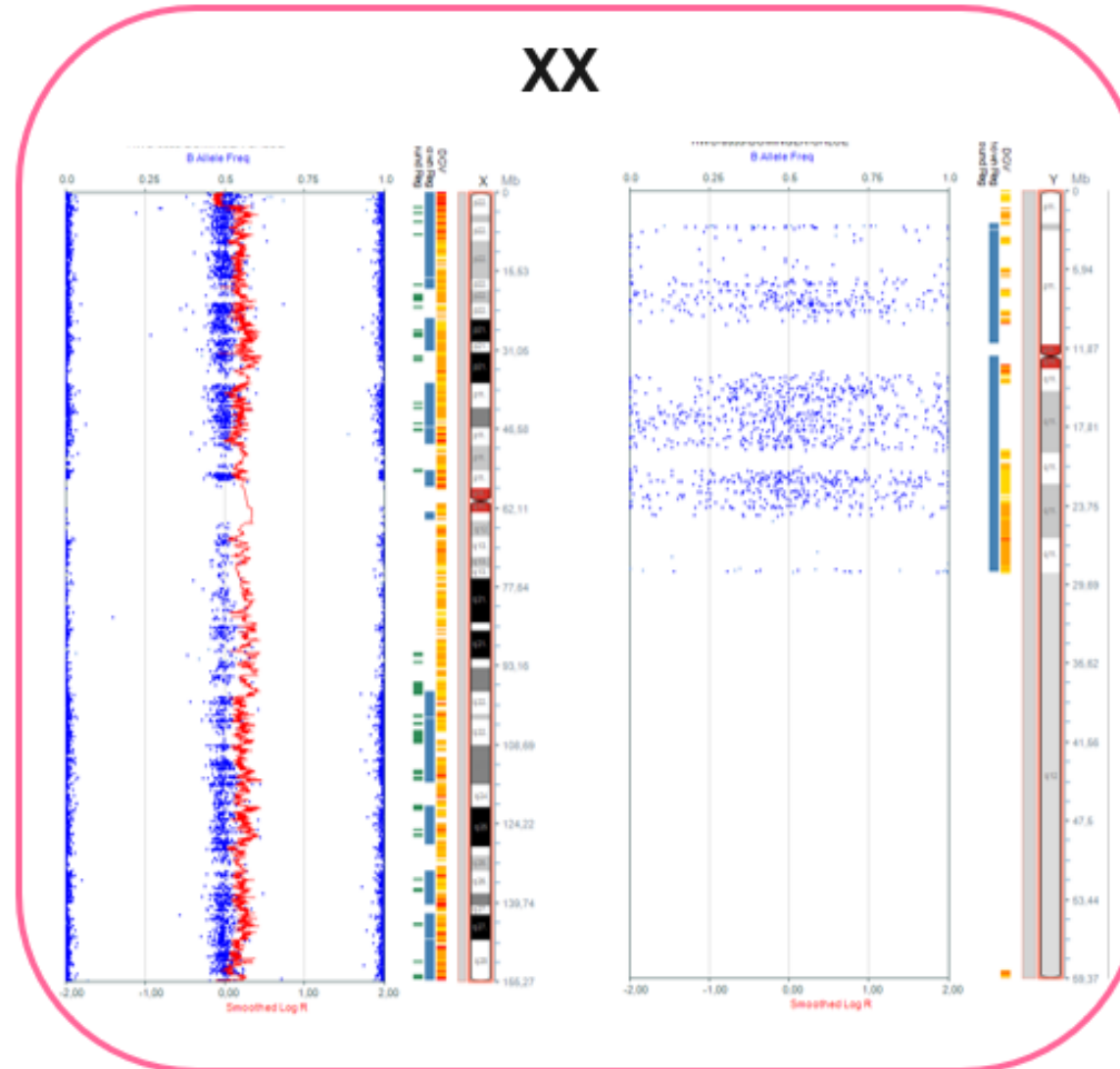
UCSC Genome Browser on Human Feb.2009(GRCh37/hg19)

RESULTAT: arr(X,1-22)x2

RESULTAT FEMININ SANS ANOMALIE DECELEE

Absence de contamination maternelle détectée par microsatellites

ACPA SUR VILLOSITES DIRECTES



ASPECT ACPA DES MONOSOMIES X EN MOSAÏQUE (fig DEF)

Conlin et coll. Hum.Mol.Genet. 2010)

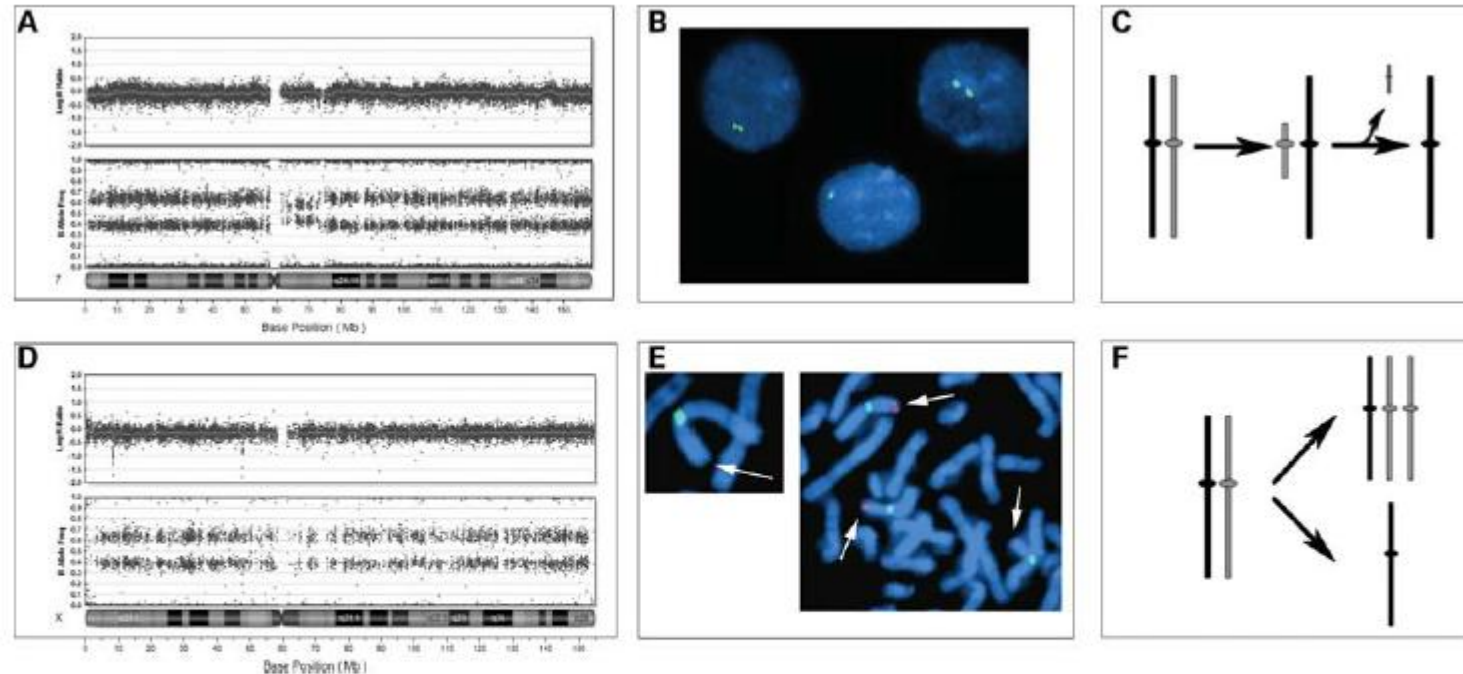


Figure 2. Mosaic monosomies. (A) BeadStudio output for patient no. 5 with a mosaic monosomy 7. Note the decreased log R ratio and altered B allele frequency. There is a somewhat lesser percent mosaicism around the centromere, which suggests that the deleted chromosome originated as a small pericentromeric marker, which was subsequently lost. (B) FISH confirmation of the monosomy 7 in interphase cells using a chromosome 7 centromere-specific probe. (C) Representation of the proposed mechanism, with the formation of a pericentromeric marker, which is subsequently lost to produce monosomy 7. (D) BeadStudio output for patient no. 4 with 45,X/47,XXX. (E) FISH confirmation of the parental origin of the X chromosomes. We used an X chromosome fosmid probe G248P81417G5, labeled in red) within a known paternally inherited deletion within Xp22.3 indicating that the 45,X cell line contains the paternal X, while the 47,XXX cell line contains one paternal X and two non-deleted maternal X chromosomes. The X chromosome centromere is labeled in green. (F) Representation of origin of the 45,X/47,XXX showing mitotic non-disjunction.

ISSUE DE LA GROSSESSE

- ❧ Demande d'Interruption Médicale de Grossesse par le couple

- ❧ Acceptation de l'IMG par le CPDPN

- ❧ Pas d'examen foetopathologique réalisé

- ❧ Conseil génétique post IMG:

Anomalie chromosomique accidentelle

Proposition de DPN pour grossesses ultérieures mais en précisant qu'en cas de récurrence de dysgonosomie, une IMG serait refusée en l'absence de signes d'appel échographiques.



Discussion

SYNDROME DE TURNER EN PRENATAL

- ❧ 1/2000 naissances vivantes
- ❧ Monosomie X représente environ 50% des fausses couches spontanées précoces.
- ❧ Signes échographiques:
 - Nuque épaisse, hygroma au 1^e trimestre
 - Cardiopathie: coarctation de l'aorte
 - Reins en fer à cheval
 - Retard de croissance intra-utérin

NB: pas de dépistage des dysgonosomies en France (ex: DPNI)

FORMES CHROMOSOMIQUES DU TURNER

- ❧ Monosomie X homogène (40-50%)
- ❧ Monosomie X en mosaïque:
 - ❧ 45,X/46,XX (25% des mosaïques)
 - ❧ 45,X/47,XXX (3% des mosaïques)
 - ❧ 45,X/46,X,der(X)
 - ❧ 45,X/46,XY (ou der(Y)) risque de gonadoblastome

DEVENIR DES MOSAIQUES GONOSOMIQUES

Luo et coll. Prenat Diag.2026

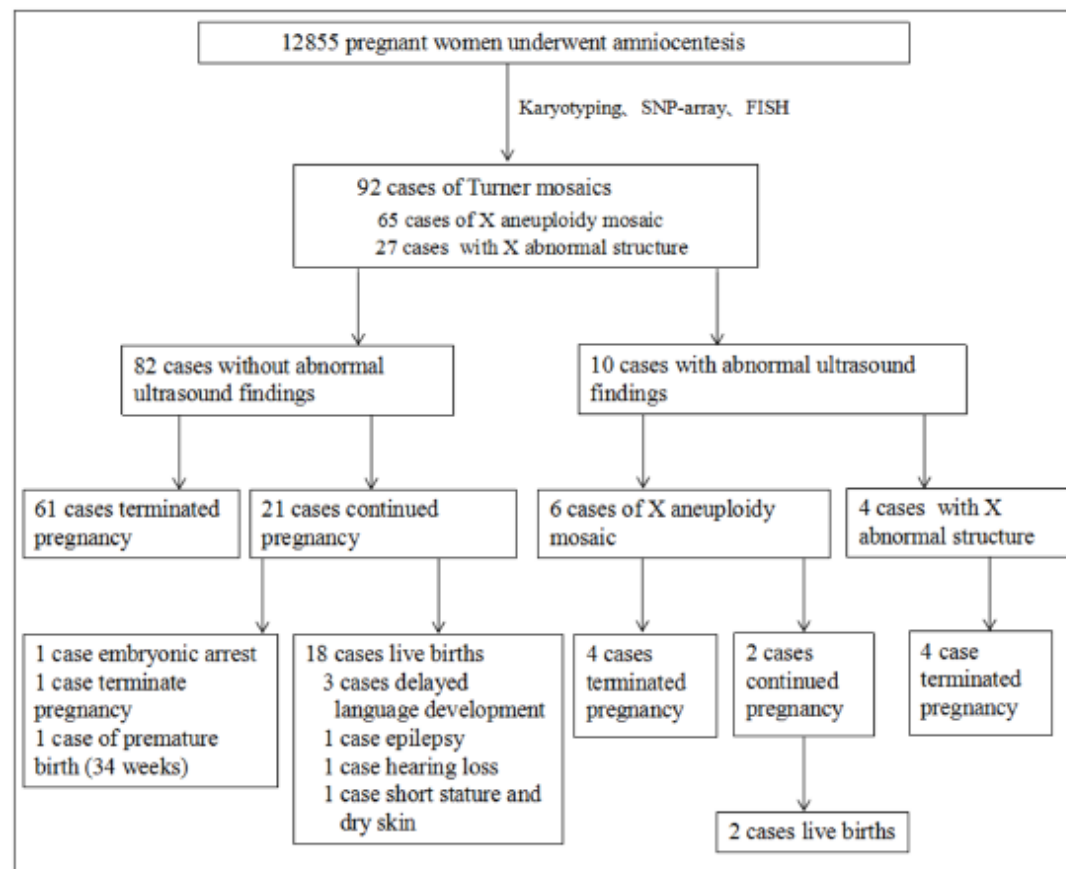


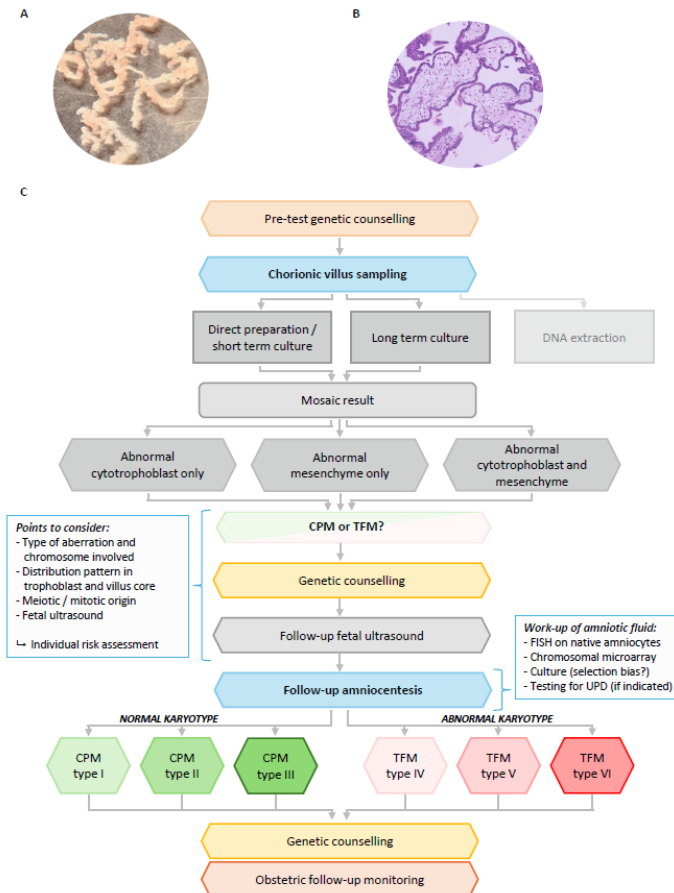
Fig. 1 The brief flowchart of this study shows that 92 cases of Turner mosaic were detected among 12,855 high-risk pregnant women, 82 cases showed no ultrasound phenotype, and 10 cases showed ultrasound abnormalities. 69 cases chose to terminate the pregnancy, 23 cases chose to continue the pregnancy, and 20 cases had normal live births

MOSAÏQUES GONOSOMIQUES EN PRENATAL

- ❖ Les mosaïques trouvées en prénatal proviennent en général d'un accident de mal-disjonction mitotique lors des premières divisions du zygote fécondé, ce qui va donner naissance à 2 ou plusieurs lignées cellulaires à formules chromosomiques différentes.
- ❖ Selon la répartition des lignées cellulaires lors de la différenciation précoce des cellules embryonnaires, on distinguera plusieurs types de mosaïques.

MOSAIQUES PLACENTAIRES

(Döttelmayer et coll. 2026)



TYPE I : 35%

TYPE II : 42%

TYPE III : 10%

TYPE IV : 1,6%

TYPE V : 6%

TYPE VI : 5,4%

Figure 1: Mature first trimester chorionic villi (A) under the inverted microscope (B) histological section (HE staining). Chorionic villi are covered by trophoblast (syncytiotrophoblast and cytotrophoblast, stained in blue). The villus core contains mesenchyme with fetal blood vessels. (C) Flow diagram showing the work-up of mosaicism detected at CVS

ANALYSES CYTOGENETIQUES EN PRENATAL

Gyokova et coll. Life.2026

Table 1. Conventional cytogenetic methods used in prenatal diagnosis: analytical capabilities and limitations.

Method	Genome Coverage	Practical Resolution	Detectable Abnormalities	Key Advantages	Main Limitations
Karyotyping	Genome-wide	~5–10 Mb	Aneuploidies; large structural CNVs; balanced/unbalanced translocations; inversions; marker chromosomes	Unbiased, genome-wide; detects balanced rearrangements	Low resolution for submicroscopic CNVs; requires cell culture; long turnaround time
High-resolution Karyotyping	Genome-wide	~3–5 Mb	Selected structural abnormalities (prometaphase/prophase)	Improved resolution compared to standard G-banding	Labour-intensive; not routinely available in all settings
FISH (Rapid Aneuploidy)	Targeted	Probe-specific (~100 kb)	Trisomies 13, 18, 21; sex chromosome aneuploidies	Rapid results (24–48 h); does not require cell division	Limited to predefined loci; risk of missing non-targeted anomalies
FISH (Targeted Structural)	Targeted	<100 kb	Known microdeletions, duplications, and cryptic rearrangements	High locus-specific resolution for confirmation	Requires prior diagnostic hypothesis or clinical suspicion

* CNV, copy number variant; FISH, fluorescence in situ hybridisation; kb, kilobase (1000 base pairs); Mb, megabase (1,000,000 base pairs); h, hours.

ANALYSES BASEES SUR L'ADN EN PRENATAL

Gyokova et coll. Life 2026

Table 2. Advanced DNA-based technologies in prenatal genetic: analytical scope, strengths, and key limitations.

Technology	Genome Coverage	Main Detectable Variants	Key Strengths	Main Limitations	References
CMA (aCGH/SNP)	Genome-wide	CNVs	First-tier diagnostic test; higher resolution than karyotyping	Does not detect balanced rearrangements; variable sensitivity for mosaicism	[4,39–47]
SNP Arrays/Combined	Genome-wide	CNVs; Copy-neutral changes	Detection of AOH/UPD patterns; assessment of consanguinity	Performance depends on probe density and reporting thresholds	[48,49]
LP-GS	Genome-wide	Aneuploidies; CNVs	Scalable NGS-based alternative; performance comparable to CMA	Cannot detect balanced rearrangements; requires validated pipelines	[50–53]
WES	Coding regions	SNVs; small indels	Useful when monogenic aetiology is suspected; high diagnostic yield	Limited to exonic regions; not for comprehensive structural analysis	[38,54–60]
WGS	Whole genome	CNVs; SNVs; Indels	Most comprehensive single-assay genomic approach	High complexity of interpretation and counselling	[55–60]
NIPT (cfDNA)	Screening only	Common aneuploidies	Non-invasive; high screening performance	Not diagnostic; residual risk in the presence of foetal anomalies	[5,6]

* AOH, absence of heterozygosity; CMA, chromosomal microarray analysis; CNV, copy number variant; cfDNA, cell-free DNA; Indel, small insertion or deletion; LP-GS, low-pass genome sequencing; NGS, next-generation sequencing; NIPT, non-invasive prenatal testing; SNV, single nucleotide variant; UPD, uniparental disomy; WES, whole-exome sequencing; WGS, whole-genome sequencing; SNP, Single nucleotide polymorphism.

DISCORDANCES ENTRE ANALYSES

Luo et al. 2026

82 cas de mosaïques

Gonosomiques

Résultats caryotypes, SNP array,
FISH

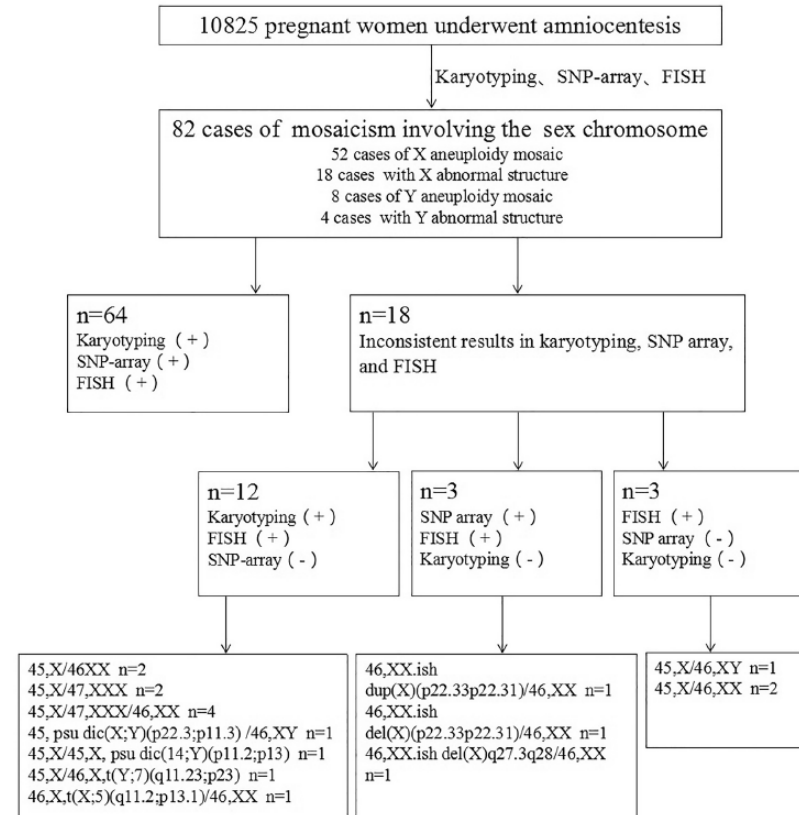


FIGURE 1 | The brief flowchart of this study shows that 82 cases with mosaicism involving the sex chromosomes were detected among 10,825 high-risk pregnant women. Concordant results from karyotyping, SNP-array, and FISH were observed in 64 cases of mosaicism, whereas discordant results were found in 18 cases.

DISCORDANCE ENTRE ANALYSES CAS SIMILAIRE

Zhang 2026

- ❧ DPNI: dysgonosomie monosomie X
- ❧ Echo: hyperéchogénicités digestives
- ❧ Caryotype 20 métaphases, 5 caryotypes 45,X HOMOGENE
- ❧ SNParray XX normal
- ❧ FISH NNC XX[62], X[24], XXX[14]
- ❧ Relecture des images cytogénétiques: 45,X[43]/47,XXX[7], 46,XX[5]

La SNPa étudie l'ADN génomique issu d'un grand nombre de cellules de toutes les lignées: 2 lignées anormales 45,X et 47,XXX en proportions similaires se compensent lors du calcul de la quantité d'ADN provenant du X, ce qui donne un aspect normal.

EXPLICATIONS DES DISCORDANCES

- ❖ Les cellules 46,XX auraient un avantage sélectif lors de la culture cellulaire nécessaire au caryotype.
- ❖ La faible stabilité des cellules XXX peut provoquer leur élimination en cours de culture. Les cellules X seraient moins sensibles à cette perte en cours de culture (Hao 2020)
- ❖ L'ACPA peut être plus fiable que le caryotype car elle étudie un grand nombre de cellules AVANT culture

MAIS on peut observer une ACPA normale+ mosaïque au caryotype:

Faible niveau de mosaïque non détectée par le logiciel

Équilibre entre 2 lignées anormales donnant un résultat « faussement » normal

RETENTISSEMENTS CLINIQUES

- ❖ Les patientes Turner avec une population XXX présenteraient un phénotype plus léger que les patientes 45,X/46,XX (Klamut 2024)
- ❖ Certains signes de Turner seraient dûs à l'haplo-insuffisance de gènes du X non soumis à l'inactivation de l'X et ayant donc un effet dose entraînant un phénotype variable selon la quantité de X. Gènes impliqués surtout dans le développement squelettique, la croissance staturale, le fonctionnement ovarien; mais aussi développement neuropsychologique (NLGN4X, USP9X)
- ❖ ---→ INTERET ++ D'OBTENIR UN RESULTAT FIABLE SUR LES DIFFERENTES POPULATIONS CELLULAIRES EN CAS DE MOSAÏQUE AFIN DE DONNER UN CONSEIL GENETIQUE ADAPTE A CHAQUE SITUATION.

Comparaison 45,X/46,XX et 45,X/47,XXX

(Klamut 2024)

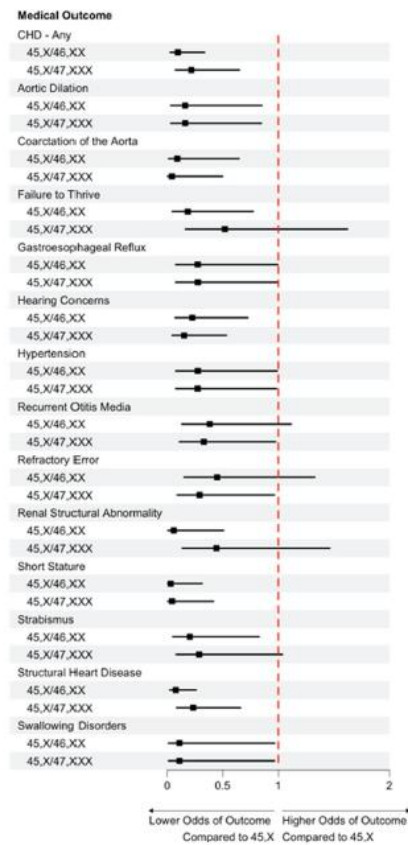


Figure 4.
Odds of experiencing medical outcomes between Karyotype Groups with 45,X as the reference. Only variables with significant difference ($p < 0.05$) in either 45,X/46,XX or 45,X/47,XXX compared to 45,X are shown.

COMPARAISON 45,X/46,XX et 45,X/47,XXX

Klamut et coll.2024

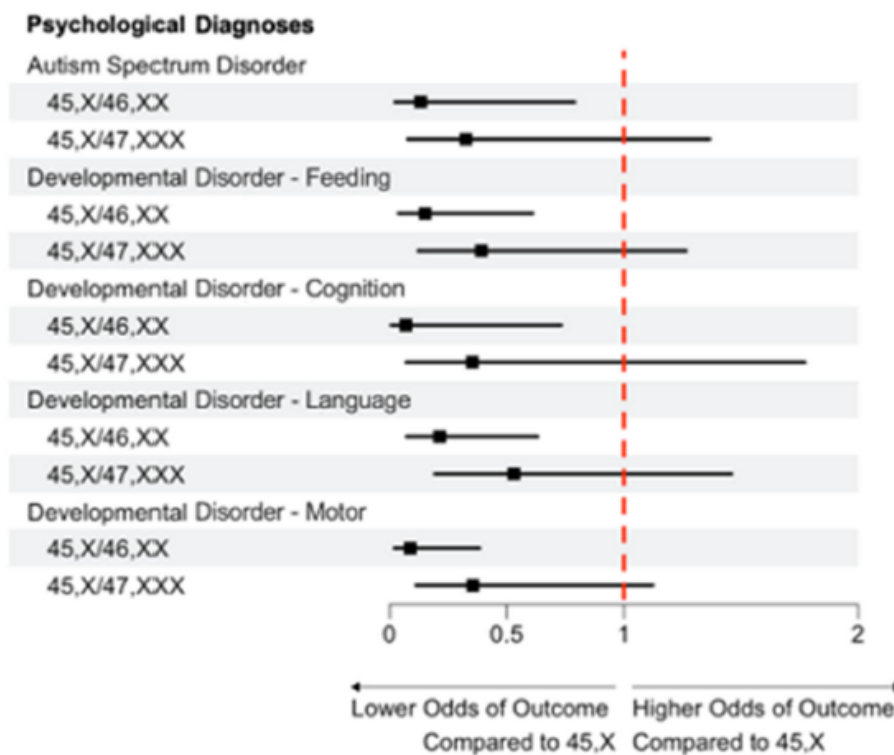


Figure 5.

Odds of neurodevelopmental and psychological diagnoses between Karyotype Groups with 45,X as the reference. Only variables with significant difference ($p < 0.05$) in either 45,X/46,XX or 45,X/47,XXX compared to 45,X are shown. No other neurodevelopmental conditions had a significantly different prevalence from 45,X.



Conclusion

POSITIONNEMENT CLINIQUE DES ANALYSES

Gyokova et coll. Life 2026

Table 4. Clinical positioning and practical considerations of diagnostic methods in prenatal genetics.

Method	Typical Role in Prenatal Diagnosis	Key Clinical Strengths	Main Clinical Limitations	References
Karyotyping	Detection of common aneuploidies and balanced rearrangements; complementary testing	Genome-wide overview; identification of balanced chromosomal events	Limited resolution; long turnaround time; low yield for submicroscopic CNVs	[4,17,20]
CMA	First-line genome-wide diagnostic test in invasive prenatal diagnosis	Higher diagnostic yield; ideal for foetal structural anomalies; culture-independent	Does not detect balanced rearrangements; variable sensitivity for mosaicism	[4,39,42–44]
WGS	Second-line or problem-solving test following non-diagnostic CMA	Broadest diagnostic scope; simultaneous detection of multiple variant classes	Higher cost; complex interpretation; increased counselling requirements	[55,57–59]

* CMA, chromosomal microarray analysis; CNV, copy number variant; WGS, whole-genome sequencing.

PRISE EN CHARGE DES DPN AVEC MOSAIQUES

ACPA reconnue actuellement comme l'analyse de référence en cas d'anomalies échographiques chez le fœtus car meilleure résolution que le caryotype et ne nécessite pas de culture.

Exome prénatal en cours de passage en « routine »

MAIS

Prudence dans l'interprétation et discussion des dossiers afin de choisir la ou les techniques complémentaires permettant de donner l'information la plus complète aux couples pour qu'ils puissent décider de la suite de la grossesse dans les meilleures conditions



Biomnis

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION
questions?**



eurofins

Biomnis