



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS
GERENCIA ÁREA SANITARIA IV

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

AREA DE GENÉTICA MOLECULAR LABORATORIO DE GENÉTICA AGC LABORATORIO DE MEDICINA

BIBLIOTECA DE PRUEBAS ED16.



SERVICIO DE SALUD

DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

GERENCIA ÁREA SANITARIA IV

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Modificaciones respecto a la edición anterior

Se elimina el gen CFTR del panel de neurología

Se añade en la prueba Fibrosis quística el estudio mediante NGS gen CFTR

Incorporación de la prueba Ataxia 27B: análisis de la expansión GAA-FGF14

Incorporación de la prueba Panel de MODY

Cambio en el nombre de Panel hipercolesterolemia a Panel de Dislipemia

Incorporación Prueba Exoma

Eliminación de la prueba Unverricht Lundborg (GM33)

Se añade en anexo panel de cerebrovascular

Nuevo panel de Genes de Neuro (versión 7)

Nuevo panel de genes de Epilepsia (versión 2)

Nueva versión Panel de Nefrología (versión 5)

Nueva versión Panel Cardiovascular (versión 10)

Desaparecen las pruebas GM23, GM24, GM25, GM26, GM27 , Gm28, GM75, GM77 que se englobarían en estudios familiares dirigidos

GM30 pasa a llamarse Enfermedad de Parkinson/Distonías

Las pruebas GM42, GM47m, GM48. GM49, GM57 desaparecen y se engloban en la prueba Panel de Nefrología (Gm90)

Panel de Neurodegenerativas pasa a llamarse Demencia/ELA

Trazabilidad de Revisiones

Rev.	Fecha	Descripción modificaciones
1	17-1-13	Edición inicial
2	29-8-13	1-Se introduce la prestación C9ORF72 en el panel de degeneración del lóbulo frontotemporal con el código GM69 2- Se modifica el epígrafe de GM41 que pasa ser Miocardiopatía Hipertrófica Familiar
3	10-3-14	1-Se introducen 3 nuevas prestaciones: - Diagnóstico molecular de Distrofia Oculofaringea (GM70) - Distrofia muscular Duchenne/Becker. Analisis del gen <i>DMD</i> mediante MLPA (GM71) - Sordera neurosensorial. Detección de la mutación c35deG en el gen <i>GJB2</i> (GM72)
4	30-12-14	1- Se modifica la metodología de la prestación GM56 2- Se introducen prestaciones nuevas - Distrofia miotónica tipo 2 (DM2) (GM73) - Polineuropatía amiloide familiar. Estudio del gen TTR – (GM74) - Enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo 4A- Gen GDAP1-(GM75) - Degeneración lóbulo frontotemporal- Estudio del gen TARDBP. (GM76)
5	29-4-15	Modificación de la metodología de las prestaciones: GM03 – Ataxia de Friedreich – se incorpora TP-PCR GM66 - Síndrome X-frágil – se incorpora TP_PCR
6	22-8-16	1-Para cada una las determinaciones, se añade un enlace al documento PLG3 “Recepción y Aceptación de Muestras en el Laboratorio de Genética”. -Se modifica la información clínica relativa a los síndromes Beckwith Wiedemann y Silver Russell (GM63 y GM53) de acuerdo a Eur J Hum Genet. 2016 May 11. "EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndrome" .
07	7-3-17	- Se incorpora la prestación “CMT1B- Análisis molecular del gen <i>MPZ</i> ”
08	10-4-18	Incorporación de nuevas prestaciones: Cribado neonatal de fibrosis quística. Estudio de mutaciones minoritarias (GM78) Estudio de síndromes de microdelección mediante MLPA (GM-88). - Nuevas prestaciones mediante NGS Emery -Dreyfuus, Distrofia de cinturas, Distrofias no miotónicas estudio mediante NGS (GM79-81) Miocardiopatía Dilatada (MCD; GM-82) Miocardiopatía No Compactada (MNC; GM-83) Miocardiopatía Arritmogénica (MCA; GM-84) Síndromes Aórticos (TAAD-Panel ortas; GM-85) Hipertensión pulmonar (HTP; GM-86) Miocardiopatía Restrictiva (MCR; GM-87) - Modificación/Ampliación de metodología de : Miocardiopatía Hipertrófica (MCH; GM-41)



		Síndrome de QT largo (GM-62), y el Síndrome de Brugada (GM-55) Paraparesia espástica Hereditaria (GM43-46)_NGS Enfermedad de Wilson (GM31)-MLPA Síndrome de diGeorge(GM54)-MLPA Síndrome de Williams (GM65)_MLPA Distrofinopatías (Duchenne/Becker) (GM-71)-NGS
09	13-4-19	Incorporación de nuevas prestaciones GM89 - Atrofia muscular espinal GM-90- Paneles Nefrología Pediátrica GM-91- Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC) GM-92: Rasopatías (Raso) Modificación/Ampliación de metodología de : GM47-49- Poliquistosis renal autosómico dominante (GM47-49) Gm42- Nefronoptosis (GM42) Gm57- Síndrome de Gitelman (GM-57). Gm41- Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) Gm62- Síndrome de QT largo (SQTL) Gm55- Síndrome de Brugada (SB) Gm82- Miocardiopatía Dilatada (MCD) Gm83- Miocardiopatía No Compactada (MNC) Gm84- Miocardiopatía Arritmogénica (MCA) Gm85- Síndromes Aórticos (TAAD-Panel ortas) Gm86- Hipertensión pulmonar (HTP) Gm87- Miocardiopatía Restrictiva (MCR) Inclusión Anexos Panel NGS Cardiovascular y Panel NGS nefrología pediátrica
10	16-7-19	-Se modifica formato para indicar metodología pruebas - Modificación/Ampliación de metodología de : Paraparesia espástica Hereditaria (GM43-46)_NGS - Incorporación de nuevas prestaciones GM 93- Panel neuropatías-ataxias GM94- Panel Neurodegenerativas (demencia , parkinson, ELA) GM95- Panel Hipercolesterolemia - Inclusión Anexos Panel NGS-PEH-Neuropatías-Ataxias Panel Neurodegenerativas Panel Hipercolesterolemia
11	24-2-20	Se modifica Anexos - Metodología y Limitaciones - Anexo Cardiovascular - Incorporación de Panel de Miopatías
12	12-03-21	Incorporación nueva prestación CANVAS.
13	27-03-23	Modificación versión Paneles de Cardio y Neuro Incorporación nuevas prestaciones NGS : Paneles de epilepsia Panel de muerte súbita. Incorporación de nueva prestación : Genotipado CYP2C9 y CYP3A4 (respuesta a Siponimod)
14	13-07-23	Modificación panel genes cardiovascular y nefrología pediátrica
15	13-03-24	Modificación versión Paneles de Cardiología, Neurología, e hipercolesterolemia familiar (Anexos NGS) Sustitución nombre "Panel Nefrología Pediátrica" por "Panel Nefrología" Se añade el panel de Hematología



16	1-12-25	Se elimina el gen CFTR del panel de neurología Se añade en la prueba Fibrosis quística el estudio mediante NGS gen CFTR Incorporación de la prueba Ataxia 27B: análisis de la expansión GAA-FGF14 Incorporación de la prueba Panel de MODY Cambio en el nombre de Panel hipercolesterolemia a Panel de Dislipemia Introducción de prueba exoma. Incorporación de pruebas exomas en la metodología de varias pruebas Se elimina la prueba Unverricht Lundborg (GM33) Se añade en anexo panel de cerebrovascular Nuevo panel de Genes de Neuro (versión 7) Nuevo panel de genes de Epilepsia (versión 2) Nueva versión Panel de Nefrología (versión 5) Nueva versión Panel Cardiovascular (versión 10) Desaparecen las pruebas GM23, GM24, GM25, GM26, GM27, Gm28, GM75, GM77 que se englobarían en estudios familiares dirigidos GM30 pasa a llamarse Enfermedad de Parkinson/Distonías Las pruebas GM42, GM47, GM48, GM49, GM57 desaparecen y se engloban en la prueba Panel de Nefrología (Gm90) Panel de Neurodegenerativas pasa a llamarse Demencia/ELA
----	---------	---

CÓDIGO	PRUEBA	MÉTODO
<u>Categoría: Secuenciación Sanger</u>		
GM-01	Acondroplasia. Detección de variante patogénica p. Gly380Arg	Sanger
GM-14	Atrófia óptica de Leber. Análisis de 4 mutaciones primarias en los genes ND mitocondriales	Sanger
GM-32	Enfermedad priónica. Detección de mutaciones en el gen PRP.	Sanger
GM-39	Genotipo de la deficiencia de alpha-1 antitripsina	Sanger
GM-40	Hiperplasia suprarrenal congénita. Análisis de mutaciones en el gen 21OH	Sanger/MLPA
GM-58	Síndrome MELAS. Secuenciación del gen tRNA ^{Leu}	Sanger
GM-59	Síndrome MERRF. Secuenciación del gen tRNA ^{Lys}	Sanger
GM-60	Síndrome NARP. Estudio de la mutación 8993G.	Sanger
GM-67	Sordera Neurosensorial inducida por antibióticos. Análisis de la mutación en el ADNmt A1555G	Sanger
GM72	Sordera Neurosensorial. Análisis molecular de región codificante gen GJB2. MLPA de gen GJB6.	Sanger MLPA
	Estudio familiares dirigidos (variante previamente caracterizada) (en catálogo electrónico o volante papel solicitar estudio mutación conocida/ estudio familiar de cardiopatías)	Sanger /MLPA
<u>Categoría: Genotipado Taqman (discriminación alélica)</u>		
GM-02	Apolipoproteína E. Genotipo	Taqman
GM-16-18	Panel de trombofilias (FV, FII, MTHFR)	Taqman
GM100	Genotipado CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4	Taqman
<u>Categoría: F-PCR /TP-PCR /PCR-SSP</u>		
GM-03	Ataxia de Friedreich. Expansion en gen FXN	F-PCR/TP-PCR
GM-04	Estudio familiar ataxia espinocerebelosa SCA1.	F-PCR
GM-05	Estudio familiar Ataxia espinocerebelosa SCA12.	F-PCR
GM-06	Estudio familiar Ataxia espinocerebelosa SCA17.	F-PCR
GM-07	Estudio familiar Ataxia Espinocerebelosa SCA2	F-PCR
GM-08	Estudio familiar de Ataxia espinocerebelosa SCA3.	F-PCR
GM-09	Estudio familiar de Ataxia espinocerebelosa SCA6.	F-PCR
GM-10	Estudio familiar de Ataxia espinocerebelosa SCA7.	F-PCR
GM-11	Estudio familiar de Ataxia espinocerebelosa SCA8.	F-PCR
GM-12	Atrofia bulboespinal (enfermedad de Kennedy).l gen AR	F-PCR
GM-13	Estudio famliar de Atrofia Dentatorubropalidoluisina	F-PCR
	En casos índice, solicitar en catálogo electrónico o volante papel estudio Panel de ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCA) por expansión .	F-PCR
GM-19	Corea de Huntington. Detección de alelos expandidos en el gen IT15.	F-PCR/TP_PCR

GM-20	Disomías uniparentales. Estudio con marcadores microsatélites de la región de interés.	F-PCR
GM-21	Distonía primaria de torsión. Deleción 3pb en gen DYT1	F-PCR
GM-22	Distrofia miotónica. Detección de alelos expandidos en el gen DM1	TP-PCR
GM-34-36	Esterilidad masculina. (Análisis de mutaciones en el gen CFTR. Microdeleciones cromosoma Y, y brazo corto).	F-PCR, MLPA, PCR
GM-37	Fibrosis quística de páncreas. Análisis de 50 mutaciones en el gen CFTR. Secuenciación completa gen CFTR mediante NGS previa petición al laboratorio. MLPA	F-PCR/NGS/MLPA
GM-38	Genotipación de los aloantígenos plaquetarios	PCR-SSP
GM70	Distrofia oculo faríngea	F-PCR
GM73	Distrofia miotónica tipo 2 (DM2).	TP-PCR
GM78	Cribado neonatal. Estudio de mutaciones minoritarias gen CFTR	F-PCR
GM97	Diagnóstico Molecular de CANVAS	TP-PCR
GM103	Ataxia 27B: Análisis de la expansión GAA-FGF14	TP-PCR
<u>Categoría: MLPA</u>		
GM-29	Enfermedad de Charcot-Marie Tooth tipo 1A. Estudio de la duplicación 17p11.2	MLPA
GM-50	Reordenamientos subtelómicos.	MLPA
GM-51	Reordenamientos en el gen SHOX.	MLPA
GM-52	Síndrome Angelman. Detección de microdeleción o disomía uniparental 15q11-13	MS-MLPA
GM-53	Síndrome Beckwith-Wiedemann. Detección de disomía uniparental 11p15.	MS-MLPA
GM-54	Síndrome CATCH-22.	MLPA
GM-56	Síndrome de genes contiguos: esclerosis tuberosa+poliquistosis renal.	MLPA
GM-63	Síndrome Silver-Roussel. Detección de disomía uniparental 7q.	MS-MLPA
GM-65	Síndrome Williams	MLPA
GM-61	Síndrome Prader-Willi. Detección de microdeleción o disomía uniparental 15q11-13.	MS-MLPA
GM88	Síndromes de microdeleción	MLPA
GM89	Atrofia muscular espinal.	MLPA
GM71	Distrofinopatía (Duchenne/Becker). Analisis duplicaciones/deleciones gen <i>DMD</i>	MLPA/NGS
<u>Categoría : NGS</u>		
GM-15	CADASIL	NGS
GM-30	Enfermedad de Parkinson familiar.	NGS/MLPA
GM-41	Panel miocardiopatía hipertrófica	NGS/MLPA
GM-43-45	Paraparesia espástica hereditaria	NGS/MLPA
GM-55	Síndrome de Brugada. CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL	NGS
GM-62	Síndrome QT largo. CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL	NGS
GM-74	Polineuropatía amiloide familiar gen TTR	NGS
GM-81	Panel de miopatías	NGS
GM82	Panel Miocardiopatía Dilatada.	NGS
GM83	Panel Miocardiopatía No Compactada.	NGS



GM84	Panel Miocardiopatía Arritmogénica.	NGS
GM85	Panel Síndromes Aórticos.	NGS
GM86	Panel Hipertensión pulmonar.	NGS
GM87	Panel Miocardiopatía Restrictiva.	NGS
GM90-	Panel Nefrología	NGS
GM-68	Telangiectasia Hemorrágica Familiar. NGS	NGS
GM-91	Panel Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.	NGS
GM-92	Panel Rasopatías	NGS
GM-93	Panel neuropatías	NGS
GM-94	Panel ataxias NGS (no expansiones) (espiniocerebelosa, episódicas, espásticas)	NGS
GM-95	Panel Demencia/ELA	NGS
GM-96	Panel de Dislipemia	NGS
GM-98	Panel de epilepsia/ Migraña Hemipléjica familiar	NGS
GM-99	Panel de Muerte Súbita	NGS
GM-101	Panel patología hematológica no oncológica	NGS
GM-102	Enfermedad de Fabry	NGS
GM-104	Panel MODY	NGS
<i>Categoría: EXOMA</i>		
GM-105	Exoma clínico y exoma completo (prueba de primera línea para hipoacusias, patología de la visión, discapacidad intelectual displasias esqueléticas)	NGS
<i>ANEXOS</i>		
Anexo-1	NGS- Metodología y limitaciones	
Anexo-2	Panel cerebrovascular versión 1	
Anexo-3	Panel Neurología versión 7	
Anexo-4	Panel cardiovascular versión 10	
Anexo-5	Panel de miopatías versión 1	
Anexo-6	Panel de Nefrología versión 5	
Anexo-7	Panel de dislipemia versión 1	
Anexo-8	Panel de epilepsia versión 2	
Anexo-9	Panel de hematología no oncológica versión 1	
Anexo-10	Panel de MODY versión 1	

* F-PCR- PCR fluorescente/electroforesis capilar; MLPA multiple ligation probe analysis ; MS-MLPA –methylation sensitive MLPA; PCR- reacción en cadena de la polimerasa ; Sanger-Secuenciación Sanger ; Taqman- PCR a tiempo real con sondas taqman; TP-PCR-triplet repeat primed PCR ; NGS- next generation sequencing

Nota: Los tiempos de respuesta indicados corresponden a estudios postnatales. En caso de diagnósticos prenatales, y para todas las determinaciones, los tiempos de respuesta oscilan entre 10-20 días laborables

GM-01

ACONDROPLASIA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La acondroplasia es la forma más frecuente de condrodisplasia, con una prevalencia de un recién nacido por cada 15,000. Este tipo de enanismo se caracteriza por extremidades cortas, hiperlordosis, manos pequeñas, y macrocefalia con frente alta y nariz en silla de montar. El desarrollo mental es normal. La enfermedad sigue un patrón de transmisión autosómico dominante, aunque alrededor del 90% de los pacientes son portadores de mutaciones *de novo* (padres no afectados). Aproximadamente, un 99% de los pacientes son portadores de la mutación Gly380Arg en el receptor tipo 3 para el factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), que codifica un receptor fibroblástico de la hormona del crecimiento.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Secuenciación Sanger para variante patogénica p.Gly380Arg. Exoma clínico para el resto de las displasias esqueléticas

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La presencia de la variante patogénica p.Gly380Arg confirmaría el diagnóstico de acondroplasia en y permitirá ofrecer a la familia asesoramiento genético y si procede, un diagnóstico prenatal. Un resultado negativo permitiría descartar la sospecha clínica con una probabilidad del 99%.

TIEMPO DE RESPUESTA

15-20 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. Am J Hum Genet. 1995;56:368-73.

2-Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. Curr Opin Pediatr. 2010;22:516-23.

3-Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. Mutations of the fibroblast growth factor receptor-3 gene in achondroplasia. Horm Res. 1996;45:108-10

4-Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev.* 2000;21:23-39.

GM-02

APOLIPOPROTEINA E (APOE)-GENOTIPO

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El gen APOE se localiza en el cromosoma 19 humano. Los tres alelos más comunes son e2, e3, and e4, los cuales codifican las isoformas E2, E3, y E4, respectivamente. E3, es el alelo más común en caucásicos y presenta una cisteína en posición 112 y una arginina en posición 158. E2 and E4 se distinguen de E3 por el aminoácido presente en las posiciones 158 y 112, (E2: Arg158->Cys; E4: Cys112->Arg).

El alelo APOE4 (genotipos E3,4 y E4,4) confiere susceptibilidad al desarrollo de Enfermedad de Alzheimer (no familiar). Aproximadamente, el 15% de la población asturiana es portadora.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Genotipado mediante PCR a tiempo real con sondas Taqman.

Identificamos los alelos APOE E2, E3 y E4

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La determinación de genotipo APOE en pacientes con demencia es una determinación de apoyo al diagnóstico. La presencia del alelo e4 no establece, por sí solo, un diagnóstico de demencia tipo Alzheimer. La ausencia del alelo E4 no descarta el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer. No debe usarse como test genético presintomático ni en diagnóstico prenatal.

TIEMPO DE RESPUESTA

15-20 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Borroni, B., Di Luca, M., Padovani, A. The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology* 68: 624, 2007.

2- Bray, N. J., Jhu, L., Moskvina, V., Buxbaum, J. D., Dracheva, S., Haroutunian, V., Williams, J., Buckland, P. R., Owen, M. J., O'Donovan, M. C. Allelic expression of APOE in human brain: effects of epsilon status and promoter haplotypes. *Hum. Molec. Genet.* 13: 2885-2892, 2004.

GM-03

ATAXIA DE FRIEDREICH

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La Ataxia de Friedreich se caracteriza por la presencia de una ataxia lentamente progresiva con una edad de comienzo temprana, generalmente, antes de los 25 años. Es una enfermedad hereditaria, con un patrón de herencia autosómico recesivo y es debida a la presencia de mutaciones en el gen *FXN*. La mutación más frecuente, que aparece en ambos cromosomas en más del 98% de los pacientes, es la expansión de un triplete GAA, localizado en el intrón 1 del gen.

Aproximadamente, un 2% de los pacientes son heterocigotos compuestos, de modo que un cromosoma porta la expansión del triplete GAA y en el otro una mutación puntual en alguno de los 5 exones del gen *FXN*.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Análisis mediante PCR sobre ADN genómico. PCR convencional fluorescente para cribado inicial. En paciente con un único alelo o en los que no se detecta amplificación se aplica un protocolo de TP-PCR para la detección de alelos expandidos.

Resultados dudosos pueden confirmarse mediante PCR larga (Kit Expand Long Template, Roche Diagnostics) e hibridación con un oligonucleótido (GAA) 10 marcado con digoxigenina-dUTP.

En pacientes portadores heterocigotos de un alelo con expansión GAA, y fuerte sospecha clínica de Ataxia de Friedreich, se realiza la secuenciación de los exones 1.-5 del gen *FXN*.

Los alelos patológicos contienen entre 90 y 1300 repeticiones. Los alelos entre 34 y 100 repeticiones entrarían en el rango de premutación y los alelos entre 8 -33 repeticiones son considerados normales.

La metodología empleada no descarta la presencia de reordenamientos génicos ni la presencia de mutaciones en zonas reguladoras del gen.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La presencia de dos mutaciones en el gen *FXN* confirma la sospecha clínica. Ya que la enfermedad es recesiva, los hijos de un individuo afectado tienen un riesgo del 50% de ser portadores heterocigotos. Se puede realizar estudio de portadores y el diagnóstico prenatal en embarazos de alto riesgo (ambos progenitores portadores de un alelo con expansión patológica o uno de ellos portador de expansión y otro de una mutación puntual)

Un resultado negativo excluiría la sospecha clínica con una probabilidad superior al 99%.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-40 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, Cova L, Hindelang C, Jiralerspong S, Trottier Y, Kish SJ, Faucheux B, Trouillas P, Authier FJ, Durr A, Mandel JL, Vescovi A, Pandolfo M, Koenig M. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. Hum Mol Genet. 1997;6:1771-80.

2-Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A. et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1996;271:1423-7.

3-Berciano J, Combarros O, De Castro M, Palau F. Intronic GAA triplet repeat expansion in Friedreich's ataxia presenting with pure sensory ataxia. J Neurol. 1997;244:390-1.

4- Berciano J, Infante J, Garcia A, Polo JM, Volpini V, Combarros O. Very late-onset Friedreich's ataxia with minimal GAA1 expansion mimicking multiple system atrophy of cerebellar type. Mov Disord. 2005;20:164.

GM-04 a GM-11, (para casos índice solicitar panel ataxias espinocerebelosas por expansión)

ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SC7, SCA8, SCA12, SCA17.

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las ataxias hereditarias autosómicas dominantes representan un grupo de patologías de causa genética, caracterizadas por ataxia y, frecuentemente, disartria, alteraciones visuales, disfagia, demencia o alteraciones psiquiátricas. La sospecha clínica se establece por la historia familiar, el examen físico y, en muchos casos, pruebas de neuroimagen. EL análisis genético molecular confirma o descarta la sospecha clínica. En las ataxias SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SC7, SCA8, SCA12, SCA17, la enfermedad se produce como consecuencia de la expansión patológica de tripletes de nucleótidos (CAG/CTG) localizados en diferentes genes (ver tabla).

En todas estas patologías se observa un fenómeno de anticipación (la enfermedad aparece a edades más tempranas y, generalmente, con síntomas más graves, en los hijos que en los progenitores). Este fenómeno es consecuencia de la existencia de inestabilidad intergeneracional en el tamaño del triplete (variación del número de repeticiones durante el proceso de gametogénesis). En las ataxias SCA1 y SCA7 los tripletes son muy inestables y el fenómeno de anticipación es más evidente.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico y amplificación con cebadores específicos, que flanquean las zonas repetitivas. Estimación del tamaño del triplete CAG/CTG.

En casos índice se solicitaría el Panel, mientras que en estudios dirigidos (previo estudio en caso índice) se seleccionará estudio familiar del gen de interés.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El hallazgo de un alelo con expansión patológica en cualquiera de los genes analizados confirma la sospecha clínica de ataxia espinocerebelosa autosómica dominante. El riesgo de transmisión de alelos patológicos es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

La ausencia de alelos patológicos descarta la sospecha clínica de las ataxias causadas por la expansión de tripletes en los genes analizados, pero no el de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con síntomas similares o el de otras formas de ataxia cuyo estudio genético (por ser formas muy infrecuentes) no está disponible en nuestro laboratorio.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-20 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, Fetoni V, Mariotti C, Migone N, Di Donato S, Taroni F. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. Arch Neurol. 2004;61:727-33.

2-Goizet C, Lesca G, Durr A. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. Neurology. 2002;59:1330-6.

3-Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, Ptacek LJ, Gomez CM. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. Mov Disord. 2005;20:1405-12.

4- Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol. 2004;3:291-304.

GM-12

ATROFIA BULBOESPINAL (Enfermedad de Kennedy)

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La atrofia bulboespinal o enfermedad de Kennedy es una patología hereditaria ligada al cromosoma X y que, clínicamente, se caracteriza por debilidad muscular progresiva, atrofia, fasciculaciones, ginecomastia y atrofia testicular. El fenotipo clínico y la edad de comienzo es bastante variable. La enfermedad se manifiesta en varones, y las hembras son generalmente asintomáticas.

La atrofia bulboespinal se debe una expansión de un triplete CAG en el exón 1 del gen del receptor andrógeno (AR). Este triplete es polimórfico en la población general y el rango de variación oscila entre 11 y 34 repeticiones. En pacientes, el tamaño del triplete es igual o superior a 38 repeticiones. Los alelos de 36 y 37 se consideran de penetrancia reducida, mientras que no existe consenso en el significado clínico de los alelos de 35 repeticiones. Al igual que otras patologías debidas a expansión de tripletes se observa el fenómeno de anticipación.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico y amplificación con cebadores específicos, que flanquean la zona repetitiva. Estimación del tamaño del triplete CAG. En casos dudosos (alelos intermedios) se realiza la determinación del tamaño del triplete mediante secuenciación automática.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El hallazgo de un alelo con expansión patológica en el gen *AR* *confirmaría* la sospecha clínica. Los varones afectados fértiles transmitirían el alelo patológico a todas sus hijas, que serían portadoras no afectadas. Estas tendrían un riesgo del 50% de tener hijos varones afectados y de tener hijas portadoras sanas.

Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

Las evidencias científicas disponibles en el momento actual, sugieren que todos los individuos atrofia bulboespinal tendrían una expansión patológica del triplete CAG en el gen *AR*. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que otro tipo de mutación no detectada por nuestro test (mutaciones puntuales, reordenamientos génicos) pueda estar presente en el gen *AR*.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-20 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y, Kobayashi Y, Tanaka F, Doyu M, Inukai A, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain*. 2005;128:659-70.

2-Amato AA, Prior TW, Barohn RJ, Snyder P, Papp A, Mendell JR. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene *Neurology*. 1993;43:791-4.

3-Antonini G, Gragnani F, Romaniello A, Pennisi EM, Morino S, Ceschin V, Santoro L, Cruccu G. Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Muscle Nerve*. 2000;23:252-8.

4-Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, Sobue G. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*. 2006;129:1446-55.

GM-13 (incluida en panel de ataxias espinocerebelosas por expansión)

ATROFIA DENTATORUBROPALIDOLUISIANA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) se debe a la expansión de un trinucleótido CAG en el gen *ATN1* (*DRPLA*). El rango de variación del triplete en población sana es de 7-35 repeticiones CAG. En individuos afectados, los alelos patológicos tienen más de 48 repeticiones. Como ocurre en otras patologías causadas por expansión de tripletes, es frecuente observar un fenómeno de anticipación, de modo que los síntomas aparecen a edades más

tempranas en los hijos que en los progenitores. Esta anticipación está asociada, fundamentalmente, a un aumento del tamaño de alelo expandido durante las gametogénesis.

La enfermedad sigue un patrón de transmisión autosómico dominante y los síntomas asociados son ataxia, demencia y alteraciones psiquiátricas.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico y amplificación con cebadores específicos, que flanquean las zonas repetitivas. Estimación del tamaño del triplete CAG. En casos dudosos (alelos intermedios) se realiza la determinación del tamaño del triplete mediante secuenciación automática.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El hallazgo de un alelo con expansión patológica (>48 repeticiones) confirma la sospecha clínica de DRPLA. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

La ausencia de alelos patológicos descarta el diagnóstico de DRPLA, pero no el de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con síntomas similares, como la Corea de Huntington o las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-20 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Adachi N, Arima K, Asada T, Kato M, Minami N. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) presenting with psychosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13:258-60.

2-Alford RL, Margolis RL, Ross CA, Richards CS. Southern analysis for detection of CAG repeat expansions associated with dentatorubral pallidoluysian atrophy. Hum Genet. 1997;99:354-6.

3-Burke JR, Ikeuchi T, Koide R, Tsuji S, Yamada M, Pericak-Vance MA, Vance JM. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy and Haw River syndrome. Lancet. 1994a;344:1711-2.

4-Burke JR, Wingfield MS, Lewis KE, Roses AD, Lee JE, Hulette C, Pericak-Vance MA, Vance JM. The Haw River syndrome: dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) in an African-American family. Nat Genet. 1994b;7:521-4.

GM-14,GM58,GM59,GM60,GM67

PATOLOGÍA MITOCONDRIAL

Atrofia óptica de Leber; Síndrome MELAS; Síndrome MERRF; Síndrome NARP; Sordera Neurosensorial inducida por antibióticos.

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las encefalomiopatías mitocondriales constituyen un amplio grupo de enfermedades cuyo nexo de unión es una alteración en el paso final del metabolismo oxidativo, la cadena respiratoria mitocondrial (CR), con la consiguiente disminución de producción de energía en forma de ATP.

En muchas ocasiones el paciente presenta una asociación de síntomas y signos que pueden modificarse a lo largo de la evolución del proceso, por lo que el estudio de la enfermedad mitocondrial puede ser complejo. El diagnóstico final ha de realizarse conjugando varios factores: clínicos, bioquímicos (valoración de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria), anatomopatológicos y genéticos. Según los resultados obtenidos podremos obtener un diagnóstico confirmatorio, probable, posible o descartar la enfermedad (Figura 1). Dependiendo los tipos celulares más afectados los síntomas pueden incluir pérdida de control motor, debilidad muscular y dolor; desórdenes gastrointestinales y dificultades para deglutir; crecimiento deficiente, enfermedades cardíacas, del hígado, diabetes, complicaciones respiratorias, convulsiones, problemas visuales y auditivos, acidosis láctica, retrasos en el desarrollo y susceptibilidad a contraer infecciones.

Genética Mitocondrial

La genética del DNA mitocondrial difiere de la del DNA nuclear en una serie de propiedades. En particular, el genoma mitocondrial se hereda exclusivamente de la madre que lo transmite a todos sus hijos. La heterogeneidad clínica viene, en gran medida, condicionada por los fenómenos de heteroplasmia, segregación mitótica y efecto umbral. La expresión fenotípica de una mutación patogénica del ADNmt no sigue las reglas de la herencia mendeliana y depende en gran medida de las proporciones de ADNmt normal y mutado que existen en un tejido en particular (heteroplasmia). El efecto umbral representa la proporción mínima de ADNmt mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo a un nivel suficiente para que se produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido.

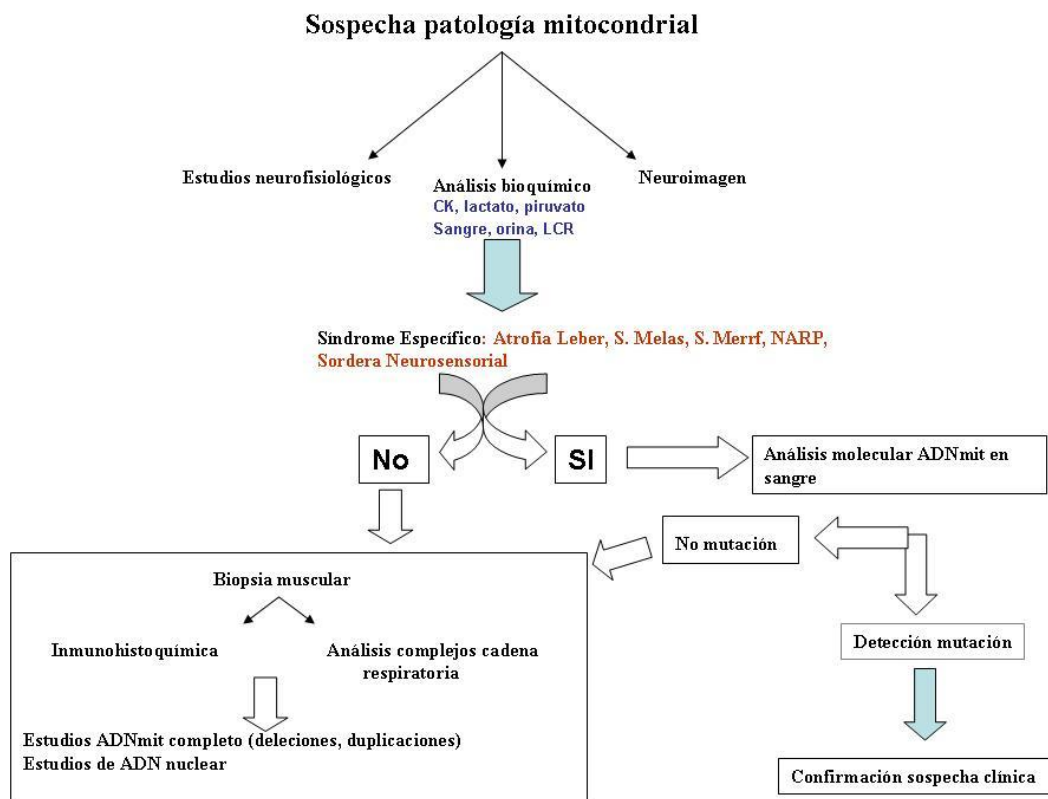


Figura 1- Algoritmo diagnóstico patología mitocondrial

Asesoramiento genético en la patología mitocondrial

La deleción simple en el ADNmit suelen ser un evento esporádico y el riesgo de recurrencia es similar al de la población general. Sin embargo, la identificación de una mutación puntual, de una duplicación o duplicación /deleción del ADNmt implicaría el estudio de la rama materna de la familia para detectar posibles portadoras en edad reproductiva que tendrían un elevado riesgo de tener hijos afectados de una patología mitocondrial. Los varones portadores no tendrían riesgo de transmitir la enfermedad.

La proporción de mitocondrias mutadas en sangre materna o células fetales no permite predecir cómo se distribuirá ésta entre los diferentes tejidos del feto, por lo que no está indicado el diagnóstico prenatal. A estas pacientes se les aconseja recurrir a una donación de oocitos.

Atrofia óptica de Leber

La neuropatía óptica de Leber (LHON) es una enfermedad hereditaria que afecta sobre todo a varones jóvenes y se produce por la presencia de mutaciones puntuales en los genes del complejo I, III y IV del ADN mitocondrial. Se transmite vía materna (herencia mitocondrial) y se suele presentar en la etapa adulta como una pérdida visual indolora que da lugar a escotoma central y ceguera. El inicio es unilateral aunque se acaba haciendo bilateral.

El diagnóstico clínico está basado en el examen oftalmológico. El test genético positivo confirmaría la sospecha clínica. Aproximadamente, un 95% de los pacientes son portadores de una de las cuatro mutaciones primarias: m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C y m.14459G>A. La mutación más frecuente en pacientes con LHON es la 11778A, que aparece en un 50% de los casos en población europea.

Frecuentemente, la madre de los probandos, que puede tener o no síntomas, es portadora de la mutación causal. Hasta un 40% de los casos son aislados (un único individuo en la familia).

Síndrome MELAS

El síndrome de MELAS debe su nombre al acrónimo inglés de *Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes* (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios semejantes a la apoplejía). Sus manifestaciones clínicas fundamentales son: encefalomiopatía, acidosis láctica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de ácido láctico), y episodios recidivantes de isquemia cerebral transitoria (que se manifiestan como jaquecas semejantes a la migraña, vómitos y (con menos frecuencia) convulsiones y puede llevar a daño cerebral permanente).

Su evolución aparece salpicada por episodios de cefalea (dolor de cabeza) recidivante de tipo migrañoso, diabetes mellitus, alteraciones visuales, demencia progresiva secundaria a infartos cerebrales múltiples y acidosis láctica que se pone de manifiesto durante los episodios agudos.

El diagnóstico de MELAS está basado en la combinación de hallazgos clínicos y el diagnóstico molecular. Las mutaciones en el gen mitocondrial *MT-TL1*, que codifica el tRNA^{Leu(UUA/UUG)}, son la causa más frecuente de la patología. La mutación más común (80% de los pacientes) es la m.3243A>G. Hay otras mutaciones minoritarias en el gen *MT-TL1* o en otros genes mitocondriales, sobre todo en *MT-ND5*. Todas ellas suelen aparecer en heteroplasmia, y aunque segregan a sangre periférica, sus niveles pueden ser indetectables en leucocitos, por lo que en determinados casos es necesario recurrir al estudio sobre DNA extraído de otros tejidos como músculo o fibroblastos.

Síndrome MERRF

El síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas, denominado abreviadamente como síndrome MERRF por sus siglas en inglés (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*), es una rara enfermedad mitocondrial que cursa principalmente con mioclonías y epilepsia. Los pacientes generalmente presentan epilepsia mioclónica durante la adolescencia o la edad adulta temprana, a veces con sordera neurosensorial, atrofia óptica, baja estatura o neuropatía periférica. Algunos casos se han asociado con lipomatosis, cardiomiopatía, retinopatía pigmentaria, oftalmoparesia y/o signos piramidales. La enfermedad es progresiva con empeoramiento de la epilepsia e inicio de síntomas adicionales que incluyen ataxia, sordera, debilidad muscular y demencia. La resonancia magnética del cerebro puede mostrar atrofia cortical, calcificaciones de los ganglios basales y leucodistrofia.

El síndrome MERRF está causado por mutaciones en el ADN mitocondrial. Cerca del 80 % de las personas con síndrome de MERRF son portadoras de la mutación m.8344A>G en el gen *MTTK*, que codifica para el ARNt de lisina (ARNt Lys). Se han encontrado mutaciones minoritarias en éste y otros genes mitocondriales, incluido el gen *MTND5*. Las mutaciones asociadas a la patología segregan de modo diferente en los tejidos, pero en esta proporción es a menudo muy alta (por encima del 90 %) en todos ellos, por lo que el estudio sobre DNA extraído de sangre periférica es altamente fiable.

Síndrome NARP

El síndrome NARP es un trastorno neurodegenerativo y progresivo, de inicio juvenil-edad adulta temprana. Los pacientes presentan debilidad muscular proximal con neuropatía sensorial, ataxia y retinitis pigmentaria. La forma de inicio infantil, MILS está caracterizada por una encefalopatía asociada a lesión bilateral y simétrica de ganglios basales (Síndrome de Leigh de Herencia Materna)

El diagnóstico se establece en base a los hallazgos clínicos y el diagnóstico molecular. El gen *MTATP6* es el único asociado con NARP. Más del 50 % de los individuos afectados, presentan una mutación en el nucleótido m. 8993 de este gen (8993T>G o m8993T>C). Además, entre el 10-20% de los pacientes con S. de Leigh son portadores de las mutaciones m.8993T>G o .m.8993T>C.

Sordera neurosensorial inducida por antibióticos.

La sordera neurosensorial inducida por aminoglicósidos es bilateral y bastante agresiva apareciendo en un corto espacio de tiempo (días) después de la administración del antibiótico (incluso una sola dosis). La pérdida auditiva es irreversible, pero no progresiva. Este tipo de sordera se define como no sindrómica y está asociada a la presencia de

mutaciones en los genes *MT-RNR1* (71% de los pacientes) y *MT-TS1* (29% de los pacientes). Las mutaciones en el gen *MT-RNR1*, que codifica el RNA ribosomal 12S, pueden asociarse con la sordera inducida por aminoglicósidos y/o sordera neurosensorial de inicio tardío. Las mutaciones en *MT-TS1*, que codifica el tRNA^{Ser} están asociadas a un inicio temprano (adolescencia) de la sordera.

La mutación m.1555A>G en el gen *MT-RNR1* aparece en homoplasmia y es la más frecuentemente asociada con este tipo de sordera. Se han descrito dos mutaciones minoritarias en el mismo gen, m.961_962delTinsC(n) y m.1494C>T que también aparecen en homoplasmia.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Atrofia óptica de Leber

Extracción de ADN. Análisis mediante secuenciación de las mutaciones primarias 14459A/ND6, 14484C/ND6 y PCR-RFLP de las mutaciones 11778A/ND4 y 3460A/ND1.

Síndrome MELAS

Extracción de ADN. Estudio mediante secuenciación automática del gen *MT-TL1* (*ARNt^{Leu}*).

Síndrome MERRF

Extracción de ADN. Estudio mediante secuenciación automática del gen *MTTK* (*ARNt^{Lys}*).

Síndrome NARP

Extracción de ADN. Estudio mediante secuenciación automática de las mutaciones m.8993T>G y m.8993T>C gen *MTTK* (*ARNt^{Lys}*).

Sordera Neurosensorial inducida por antibióticos

Extracción de ADN. Estudio mediante secuenciación automática de las mutación m.1555A>G en el gen *MT-RNR*.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

En algunos casos, tras el análisis en sangre periférica y por persistir sospecha clínica, será necesario enviar tejido muscular obtenido mediante biopsia

La muestra se puede enviar a temperatura ambiente (opcional refrigerada).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La detección de una mutación en el ADNmit confirmaría la sospecha clínico-diagnóstica. El asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal es especialmente dificultoso debido a que por el proceso de segregación mitótica de las mitocondrias, la carga mutacional de los amniocitos o de la velloidad coriónica puede no corresponder al de otros tejidos fetales. Además, ya que hay varios factores, no solo los genéticos, que condicionan el riesgo de desarrollar la enfermedad, la presencia de una mutación no predice la aparición, edad de inicio, forma clínica o tasa de progresión de la enfermedad.

Un resultado negativo no excluiría la sospecha clínica en ninguna de las patologías, ya no es posible descartar la existencia de otras mutaciones minoritarias en regiones no analizadas. En caso de persistir una fuerte sospecha clínica se podría valorar la secuenciación completa del ADN mitocondrial, estudio que se derivaría a un laboratorio de referencia para patologías mitocondriales.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-20 días laborables para cada una de las patologías.

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Schapira AH. Mitochondrial diseases. Lancet. 2012 May 12;379(9828):1825-34. Epub 2012 Apr 5. Review. PubMed PMID: 22482939.
- 2: Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA. Monogenic mitochondrial disorders. N Engl J Med. 2012 Mar 22;366(12):1132-41. Review. PubMed PMID: 22435372.
- 3: Finsterer J. Inherited mitochondrial disorders. Adv Exp Med Biol. 2012;942:187-213. Review. PubMed PMID: 22399423.
- 4: Craigen WJ. Mitochondrial DNA mutations: an overview of clinical and molecular aspects. Methods Mol Biol. 2012;837:3-15. Review. PubMed PMID: 22215537.

GM-15

CADASIL

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, más conocida por sus siglas en inglés CADASIL, es una enfermedad de pequeño vaso asociada al desarrollo de múltiples infartos subcorticales. Afecta a la sustancia blanca y los primeros síntomas pueden aparecer alrededor de los 20 años de edad. La enfermedad se caracteriza por la aparición de migrañas, hemiplejias y también, demencia en fases avanzadas. El hallazgo anatomopatológico característico de CADASIL es la presencia de gránulos osmiofílicos que se pueden identificar en biopsias de piel por microscopia electrónica. Más del 90% de los individuos con CADASIL clínicamente bien definido o con biopsia positiva, tienen mutaciones en el gen *NOTCH3*, el único gen asociado con la enfermedad. La enfermedad presenta una herencia autosómica dominante. Las mutaciones de novo son raras. La mayor parte de las mutaciones se localizan en los exones 3, 4, 5, 6, y 11.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Caso índice: En caso índice se realiza un primer cribado con la secuenciación de los exones más frecuentemente mutados. En caso de fuerte sospecha con o sin antecedentes familiares se procede a estudio mediante NGS con el panel cerebrovascular (**Anexo 2 -Panel de cerebrovascular**)

Casos familiares: Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La muestra se puede enviar a temperatura ambiente (opcional refrigerada).

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica confirmaría la sospecha clínica de CADASIL. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticas y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan pruebas presintomáticas en menores de edad.

Resultado negativo

La ausencia de variantes patogénicas no descarta el diagnóstico de CADASIL. En pacientes sin antecedentes familiares y enfermedad no claramente definida, se debería valorar otras posibilidades diagnósticas.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-60 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Louvi A, Arboleda-Velasquez JF, Artavanis-Tsakonas S. CADASIL: a critical look at a Notch disease. Dev Neurosci. 2006;28:5-12.

2-Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF. Diagnostic strategies in CADASIL. Neurology. 2002; 59:1134-8.

3-Milunsky A, Konialis C, Shim SH, Maher TA, Spengos K, Ito M, Pangalos C. The prenatal diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) by mutation analysis. Prenat Diagn. 2005; 25:1057-8.

4- Oberstein SAJ. Diagnostic strategies in CADASIL. Neurology. 2003;60:2020.

GM16-18

COAGULOPATIAS

Detección de la mutación R506Q en el gen FV Detección de la mutación G2020A en gen FII. Análisis del polimorfismo C677T en gen MTHFR

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La trombofilia debida a la presencia de Factor V Leiden se puede sospechar en individuos con historia de tromboembolismo venoso, especialmente en mujeres con tromboembolismos durante el embarazo o tras la toma de anticonceptivos orales, y en individuos con historia familiar de trombosis recurrentes.

La presencia del factor V Leiden se determina mediante un test de coagulación o por análisis molecular del gen F5, que codifica la proteína factor V. El término "factor V Leiden" hace referencia a una sustitución nucleotídica en posición c. 691, que induce un cambio en el codón 506 ,R506Q, situado en un dominio que contiene un sitio de corte para la proteína C activada. Un individuo heterocigoto podría transmitir el alelo Leiden y el riesgo asociado, con una probabilidad del 50%. Todos los descendientes de un individuo homocigoto Leiden serán, al menos, portadores heterocigotos. El riesgo de desarrollar trombosis venosa se ha estimado entre un 2-8 % para los heterocigotos y entre un 9-80% para los homocigotos.

Se han descrito otras mutaciones en el mismo gen (factor V Cambridge (R306T) factor V Hong Kong (R306C)), pero su asociación con el tromboembolismo venoso o la resistencia a proteína C activada no ha sido confirmada. En la práctica clínica rutinaria solo estaría indicado la realización del test genético para la detección de la variante R506Q.

La trombofilia relacionada con la protrombina o FII se manifiesta, comúnmente, como trombosis venosa profunda en las piernas o embolismo pulmonar. El análisis molecular del gen F2 permitió identificar una variante, relativamente común, 20210G>A (G20210A o c.*97G>A) que confiere riesgo de desarrollar la patología. La manifestación clínica de esta variante es muy variable. Algunos individuos heterocigotos nunca desarrollarán trombosis, mientras que otros pueden tener trombosis recurrentes antes de los 30 años. El riesgo relativo para el desarrollo de trombosis venosa profunda en heterocigotos es de 2 a 5 veces (en niños de 3 o 4 veces). Este riesgo aumenta en homocigotos para la variante o por coexistencia con el Factor V Leiden.

Los valores elevados de homocisteína se han asociado a un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Un polimorfismo en posición 677 (C677T) del gen de la 5,10 metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) está asociado a una menor actividad del enzima (alelo 677T), de tal modo que los individuos con el genotipo TT tienden a tener niveles de homocisteína plasmática más elevados

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN. Genotipado son sondas Taqman mediante PCR a tiempo real.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La muestra se puede enviar a temperatura ambiente (opcional refrigerada).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El Factor V Leiden y la Protrombina 20210 se solicitan, junto a otras pruebas relacionadas con trombofilia, para ayudar a diagnosticar la etiología de tromboembolismos venosos (TEV). Generalmente, son tests genéticos que se utilizan para hallar la explicación a un primer episodio trombótico, especialmente si se trata de una persona joven (menor a los 50 años de edad), si no existe causa alguna que facilite su aparición o si aparece en un lugar poco usual (hígado, riñón, cerebro, pelvis o venas del ojo). En aquellos pacientes portadores de los alelos Factor V Leiden o FII 20210, estos serían la causa más probable de la enfermedad.

Heeterocigotos Factor V Leiden

Los heterocigotos R506Q se estima que tienen un riesgo de desarrollar trombosis venosa, 4-8 veces superior a los no portadores.

Heterocigotos FII 20210G>A

Los heterocigotos 20210G>A se estima que tienen un riesgo de desarrollar trombosis venos 2-4 veces superior a los no portadores.

Homocigotos Factor V Leiden

Los individuos homocigotos R506Q tienen un riesgo 80 veces superior al de no portadores.

Homocigotos FII 20210G>A

La baja frecuencia de este genotipo no ha permitido calcular de forma fiable el riesgo asociado a la presencia en homocigosis de la variante 20210G>A

Heterocigotos compuestos para Factor V Leiden y FII 20210G>A

Los dobles heterocigotos R506Q y 20210G>A tendrían un riesgo de enfermedad 20 veces superior a los no portadores.

Asesoramiento genético

Ya que las variantes R506Q y G20210A son relativamente frecuentes en la población general (en población caucásica 5-7% y 1-2% respectivamente), debe determinarse el genotipo de los progenitores y/o la pareja de un individuo afectado antes de ofrecer información acerca del riesgo que tiene la descendencia para desarrollar la patología.

No está recomendada la realización de diagnóstico prenatal ya que el test genético es de predisposición y no predictivo.

Resultado negativo

Un resultado negativo para FV Leiden, o FII 20210, no excluiría la existencia de otras alteraciones genéticas que podrían originar cuadros clínicos similares (deficiencia de proteína C, S o antitrombina...)

TIEMPO DE RESPUESTA

8-15 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001;3:139-148.

2-Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 Nov 15;88:3698-3703.

3-Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1994;85(6):1504-1508.

4-Rintelen C, Pabinger I, Bettelheim P, Lechner K, Kyrle PA, Knobl P, Schneider B, Mannhalter C. Impact of the factor II:G20210A variant on the risk of venous thromboembolism in relatives from families with the factor V:R506Q mutation. *Eur J Haematol* 2001;67:165-169.

GM-19

COREA DE HUNTINGTON

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La Corea de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa cuyos signos clínicos principales son corea, deterioro cognitivo y alteraciones psiquiátricas.

La enfermedad sigue un patrón de transmisión autosómico dominante y se debe a la expansión de un trinucleótido CAG en el gen *HTT* (*IT15*). Los alelos normales tienen menos de 26 repeticiones, mientras que los alelos expandidos o patológicos tienen 36 o más repeticiones. Los alelos de 27 a 35 repeticiones se denominan intermedios. Este tamaño de alelo no está asociado al desarrollo de enfermedad, pero podrían sufrir pequeñas expansiones durante la gametogénesis que darían lugar a alelos patológicos. Como ocurre en otras patologías causadas por expansión de tripletes, es frecuente observar un fenómeno de anticipación, de modo que los síntomas aparecen a edades más tempranas en los hijos que en los progenitores. Esta anticipación está asociada, fundamentalmente, a un aumento del tamaño de alelo expandido durante las gametogénesis.

El test genético es diagnóstico en pacientes con sintomatología. Es posible la realización de tests predictivos (presintomático y prenatal).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico y amplificación con cebadores específicos, que flanquean las zonas repetitivas. Estimación del tamaño del triplete CAG (PCR convencional/TP-PCR).

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La muestra se puede enviar a temperatura ambiente (opcional refrigerada).

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de un alelo con expansión patológica (≥ 36 repeticiones) confirma la sospecha clínica de Corea de Huntington. El riesgo de transmisión es de un 50%. Los pacientes portadores de alelos intermedios tienen un bajo riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, sus descendientes pueden heredar alelos con expansión patológica (inestabilidad intergeneracional).

Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticas y prenatales, siendo requisito para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan pruebas presintomáticas en menores de edad.

Resultado negativo

La ausencia de alelos patológicos descarta el diagnóstico de Corea de Huntington, pero no el de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con síntomas similares.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-20 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Nance MA, Seltzer W, Ashizawa T, Bennett R, McIntosh N, Myers RH, Potter NT, Shea DK. ACMG/ASHG Statement. Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. *Am J Hum Genet* 1998;62:1243-1247.

2-Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, Sqitieri F, Lin B, Bassett A, Almqvist E, Bird TD, Hayden MR. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Eng J Med* 1994;330:1401-1406.

3-McGlennen RC, Allinson PS, Matthias-Hagen VL, Parker TL, Lovell MA, Kelley TE. Evidence of an unstable paternal 27 CAG repeat allele in the huntingtin gene giving rise to clinically overt Huntington disease in a patient with the genotype (17/38). *Am J Hum Genet* 1995;57:A246.

4-Myers RH, MacDonald ME, Koroshetz WJ, Duyao MP, Ambrose CM, Taylor SAM, Barnes G, Srinidhi J, Lin CS, Whaley WL, Lazzarini AM, Schwarz M, Wolff G, Bird ED, Vonsattel J-PG, Gusella JF. De novo expansion of a (CAG)_n repeat in sporadic Huntington's disease. *Nature Genet* 1993;5:168-173.

GM-20

DISOMIAS UNIPARENTALES

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La disomía uniparental puede dar lugar a un fenotipo anormal en aquellos casos en que la región analizada contiene genes sometidos a procesos de impronta génica. También se ha descrito disomía uniparental somática que afecta sólo a las células que componen un determinado tejido. En estos casos, el origen de la disomía no es la herencia directa sino un proceso anómalo de replicación del ADN. Estos estudios pueden servir para confirmar el diagnóstico clínico de determinados trastornos en los que la UPD es una posible etiología subyacente.

El estudio molecular está indicado en pacientes con características clínicas compatibles con Síndromes o patologías causadas por DUP (S. Prader_Willi; S. Angelman; S. Silver Russell o disomía cr. 14). También está indicado prenatalmente en aquellos casos en que uno de los progenitores es portador de una traslocación cromosómica.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico y amplificación con marcadores microsatélites de la región de interés. Análisis de los fragmentos mediante electroforesis capilar. Estudio de segregación familiar.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

PARA REALIZAR EL ESTUDIO DE DISOMIA UNIPARENTAL ES NECESARIO DISPONER DE MUESTRA DE LOS PROGENITORES.

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se analiza la presencia de los alelos paternos y maternos en los probandos. La disomía uniparental para la región de interés puede ser confirmatoria de sospecha clínica (S. Prader-Willi, S. Angelman, S. Silver-Russell) o predecir prenatalmente el desarrollo de un feto con anomalías.

TIEMPO DE RESPUESTA

8-15 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schaffer LG, Agan N, Goldberg JD, et al: American College of Medical Genetics statement on diagnostic testing for uniparental disomy. Genet Med 2001;3:206-211
2. Kotzot D, Utermann G: Uniparental Disomy (UPD) other than 15: phenotypes and bibliography updated. Am J Med Genet 2005;136A:287-305
3. Kotzot D: Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:100-105
4. Engel E: A fascination with chromosome rescue in uniparental disomy: Mendelian recessive outlaws and imprinting copyrights infringements. Eur J Hum Genet. 2006 Nov;14(11):1158-69

GM-21

DISTONIA PRIMARIA DE TORSION

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La distonía primaria de inicio temprano (DYT1) se caracteriza por contracciones musculares involuntarias y mantenidas que inducen posturas anormales. Suele iniciarse en la infancia o adolescencia, si bien la agresividad de la enfermedad varía entre los individuos de una misma familia.

La enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia reducida. Aproximadamente, un 99% de los pacientes presentan, en heterocigosis, la mutación c.907_909delGAG en el gen *TOR1A*. La identificación de la mutación confirma la sospecha clínica y permite ofrecer un asesoramiento genético a otros miembros de la familia. Se recomienda el uso de este test genético en pacientes con distonía primarias que comienzan antes de los 26 años y/o con historia familiar de distonía de inicio temprano.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico y amplificación con cebadores específicos que flanquean la región del gen en la que se localiza la mutación. Digestión del amplificado con la endonucleasa EcoRV. Confirmación de los resultados positivos por secuenciación. .

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

La detección de la mutación c.907_909delGAG confirma la sospecha clínica de DYT1. El riesgo de transmisión de la mutación es de un 50% y los portadores tienen una probabilidad de entre el 30-40% de desarrollar la enfermedad.

Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. Sin embargo, debido a que aproximadamente un 70% de los portadores no desarrollan síntomas, el uso de tests predictivos en esta patología es muy controvertido y puede requerir aprobación expresa por el Comité de Ética. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

Resultado negativo

La ausencia de la mutación no descarta el diagnóstico de DYT1 ya que pueden existir otras variantes en el gen asociadas a la enfermedad. También, deben considerarse otras patologías que cursen con síntomas o signos similares.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-20 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoird M, Valls-Sole J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol. 2006;13:433-44.

2-Augood SJ, Penney JB, Friberg IK, Breakefield XO, Young AB, Ozelius LJ, Standaert DG. Expression of the early-onset torsion dystonia gene (DYT1) in human brain. Ann Neurol. 1998;43:669-73.

3-Bragg DC, Slater DJ, Breakefield XO. TorsinA and early-onset torsion dystonia. Adv Neurol. 2004;94:87-93.

4-Brassat D, Camuzat A, Vidailhet M, Feki I, Jedynak P, Klap P, Agid Y, Dürr A, Brice A. Frequency of the DYT1 mutation in primary torsion dystonia without family history. Arch Neurol. 2000;57:333-5.

GM-22

DISTROFÍA MIOTÓNICA DE STEINER

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La distrofia miotónica (DM) o enfermedad de Steiner es la distrofia muscular más frecuente en el adulto (1/8000). Se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por una expresividad variable en cuanto a la edad de las manifestaciones y a la gravedad de los síntomas. Los síntomas/signos clínicos de la Distrofia miotónica (DM) son principalmente musculares, si bien casi todos los órganos y sistemas pueden verse afectados. El gen de la DM está localizado en el cromosoma 19q13.3 y la mutación que causa la enfermedad es la expansión del triplete repetitivo CTG, localizado en la región 3' no codificante del gen.

La enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico dominante y el riesgo de transmisión es de un 50%. El test genético es diagnóstico y también se pueden realizar tests genéticos predictivos (presintomático y prenatales), previo asesoramiento genético.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Análisis mediante PCR sobre ADN genómico para determinar el tamaño del triplete CTG en el gen *DMPK*. PCR convencional para detectar la presencia de alelos normales. En pacientes con un único alelo se utiliza la TP-PCR para detectar alelos expandidos. Para confirmar la presencia de alelos premutados o intermedios se utiliza la secuenciación automática.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El hallazgo de un alelo con expansión patológica en el gen *DMPK* confirma el diagnóstico de DM1. El riesgo de transmisión de alelos patológicos es de un 50%. Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticas y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan pruebas presintomáticas en menores de edad.

La ausencia de alelos patológicos descarta la sospecha clínica de DM1, pero no el de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con síntomas y/o signos similares o el de otras formas de distrofia miotónica (DM2).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-40 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-American Society of Human Genetics and American College of Medical Genetics. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. Available [online](#). 1995. Accessed 2-2-11.

2-International Myotonic Dystrophy Consortium. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). Available [online](#) (registration or institutional access required). 2000. Accessed 2-2-11.

3-National Society of Genetic Counselors. Resolution on prenatal and childhood testing for adult-onset disorders. Available [online](#). 1995. Accessed 2-2-11.

4-Prior TW; American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines for myotonic dystrophy type 1 testing. Available [online](#). 2009. Accessed 2-2-11

GM29, GM93

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las neuropatías hereditarias incluyen una amplia serie de síndromes heterogéneos, tanto desde el punto de vista clínico como genético. Las neuropatías puras son las más frecuentes y dentro de éstas la mayor prevalencia corresponde a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Existen dos tipos CMT1 y CMT2.

Clínicamente, el CMT 1 es una neuropatía sensitivo-motora distal simétrica, lentamente progresiva con pérdida de masa muscular más evidente en miembros inferiores, nervios palpables aumentados de tamaño, acompañados de deformidades esqueléticas como pie cavo o escoliosis. Las alteraciones sensitivas son menos prominentes que las motoras. La biopsia de nervio sural muestra desmielinización, remielinización y formación de bulbos de cebolla. De los subtipos descritos el CMT1A es el más común y usualmente implica una duplicación de la región 17p11.2, región cromosómica en la que se encuentra el gen que codifica para la proteína periférica de mielina (PMP 22).

La segunda forma más común es CMTX que se caracteriza por la ausencia de transmisión de hombre a hombre, un curso clínico más severo en el hombre que en la mujer y VCN motoras más lenta en hombres. Sigue un patrón de transmisión ligado al cromosoma X y es debida a mutaciones en el gen GJB1 (Cx32).

CMT1B es un subtipo de CMT1 causado por mutaciones en el gen MPZ (milein protein zero) que se presenta con manifestaciones de neuropatía periférica (debilidad muscular y atrofia distal, deformaciones del pie y pérdida sensorial). El fenotipo es variable y está condicionado por el tipo de mutación presente. Se presenta de dos formas distintas: (1) un fenotipo grave de inicio temprano (infantil) con un retraso de la marcha y velocidad de conducción nerviosa motora (VCNM) < 10 m/s, conocido normalmente como síndrome de Dejerine-Sottas (2) un fenotipo de inicio mucho más tardío (>40 años de edad), con una VCNM normal o ligeramente más lenta, frecuentemente, hipoacusia y también, alteraciones pupilares. Aproximadamente, un 15% de los pacientes tienen un fenotipo clásico de CMT.

CMT4A es una forma de neuropatía motora y sensitiva del sistema nervioso periférico con afectación inicial de las extremidades inferiores pero, durante la evolución de la enfermedad, las extremidades superiores también resultan afectadas aunque en menor medida que las inferiores. La edad de comienzo es infancia-adolescencia y el tipo de neuropatía es, generalmente, axonal, aunque también puedes ser desmielinizante e incluso un patrón mixto. La CMT4A se trasmite con un patrón autosómico recesivo y está causada por mutaciones del gen GDAP1 (8q13.3), que codifica una proteína necesaria para la fisión mitocondrial. Las mutaciones en el mismo gen han sido asociadas con CMT4C4 (otra forma autosómica recesiva de CMT4 con un fenotipo axonal y una asociación con parálisis de las cuerdas vocales) y con una forma menos grave de aparición tardía autosómica dominante de CMT, CMT2K.

NHPP (Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión)

Este tipo de neuropatía sigue un patrón autosómico dominante con penetrancia total, pero expresión variable y es debida a una delección en la región 17p11. Clínicamente, los pacientes presentan en la segunda o tercera década de la vida una mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o plexopatía braquial, frecuentemente desencadenada por un trauma leve. Los hallazgos característicos son: una neuropatía leve que muestra disminución o bloqueo de la conducción en los sitios frecuentes de atrapamiento, y unas latencias distales que se prolongan variablemente. Los nervios más alterados son mediano, cubital, radial y peroneo, respetando usualmente los nervios craneales.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

CMT1A/NHPP (casos índice y familiares)

Detección de la duplicación/delección mediante MLPA.

Casos índice: Análisis mediante NGS utilizando el panel de Neurología (**Anexo 3 Panel Neurología**)

Casos familiares de estudio previo por NGS: Secuenciación Sanger (estudio dirigido variante patogénica ya identificada)

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una duplicación o delección o una variante patogénica en alguno de los genes analizados confirmaría la sospecha clínica de neuropatía hereditaria.

Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticos y prenatales, siendo requisito para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan pruebas presintomáticas en menores de edad.

Resultado negativo

La no detección de variantes patogénicas no descarta el diagnóstico de neuropatía hereditaria. En estos casos sería recomendable una reevaluación del fenotipo y considerar pruebas adicionales (exoma).

TIEMPO DE RESPUESTA

20- 120 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

- 1- P. Dyck, P. Chance, R. Lebo, et al., "Hereditary motor and sensory neuropathies," in *Peripheral Neuropathy*, P. Dick, Ed., pp. 1094-1136, W.B. Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 3rd edition, 1993.
- 2- K. Szigeti and J. R. Lupski, "Charcot-Marie-Tooth disease," *European Journal of Human Genetics*, vol. 17, no. 6, pp. 703-710, 2009.
- 3- J. Berciano and O. Combarros, "Hereditary neuropathies," *Current Opinion in Neurology*, vol. 16, no. 5, pp. 613-622, 2003.
- K. Nakashima, "An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in

4- N. Hattori, M. Yamamoto, T. Yoshihara, J. Bergoffen, S. S. Scherer, S. Wang, et al., "Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease," *Science*, vol. 262, no. 5142, pp. 2039–2042, 1993.

5- Claramunt R, Pedrola L, Sevilla T, Lopez de Munain A, Berciano J, Cuesta A, Sanchez-Navarro B, Millan JM, Saifi GM, Lupski JR, Vilchez JJ, Espinos C, Palau F. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet*. 2005;42:358–65.

GM-30

ENFERMEDAD DE PARKINSON FAMILIAR/DISTONIAS

ANÁLISIS DE UN PANEL DE GENES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON/DISTONIAS.

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La enfermedad de Parkinson engloba 2 formas: esporádica o familiar. Las formas familiares son, por regla general, enfermedades monogénicas, cuya causa son defectos genéticos tipo mutación. Las variantes patogénicas se localizan principalmente en dos genes PARK2 y LRRK2 (PARK8)

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico.

Casos índice

Estudio mediante NGS con panel de Neurología (**ver anexo 3 Panel de Neurología**) y MLPA con sonda P051 (deleciones/duplicaciones en genes asociados a parkinson hereditario)

Casos familiares (variante patogénica previamente caracterizada)

Secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de variantes patogénicas en alguno de los genes asociados a la enfermedad confirma el diagnóstico. Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticas y prenatales, siendo requisito para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan pruebas presintomáticas en menores de edad.

Resultado negativo

La ausencia de variantes patogénicas no descarta el diagnóstico de E. de Parkinson.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Saiki S, Sato S, Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease:update. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Apr;83(4):430-6.
- 2: Zimprich A. Genetics of Parkinson's disease and essential tremor. Curr OpinNeurol. 2011 Aug;24(4):318-23. Review.
- 3: Kumar A, Cookson MR. Role of LRRK2 kinase dysfunction in Parkinson disease.Expert Rev Mol Med. 2011 Jun 13;13:e20. Review.
- 4: Bras JM, Singleton AB. Exome sequencing in Parkinson's disease. Clin Genet.2011 Aug;80(2):104-9.

GM-31

ENFERMEDAD DE WILSON

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo que implica la acumulación de cobre en el hígado y otros órganos y afecta, aproximadamente, a 1 de cada 30.000 personas, con una frecuencia de portadores de aproximadamente 1/90 habitantes.

Las principales manifestaciones clínicas de EW son hepáticas y neurológicas y suelen comenzar en primera o segunda década. En ausencia de tratamiento la enfermedad puede causar insuficiencia hepática, daño cerebral severo e incluso la muerte. La enfermedad hepática puede ser muy variable, oscilando entre la hepatomegalia u otros síntomas no específicos que pueden conducir a una cirrosis. Los síntomas neurológicos de EW incluyen alteración de la coordinación motriz para movimientos finos, ataxia y disfagia. Las manifestaciones psiquiátricas se presentan en aproximadamente el 20% de las personas con WD. Una característica de la enfermedad es la detección en el ojo del anillo de Kayser-Fleischer. En aproximadamente el 95% de los pacientes, los niveles de ceruloplasmina sérica son bajos y además, suele detectarse una disminución de cobre en el suero, el aumento de cobre en la orina, y el cobre a niveles elevados en la biopsia hepática.

La enfermedad se origina por la presencia de mutaciones en el gen *ATP7B* que codifica una ATPasa transportadora de cobre que lo incorpora a la ceruloplasmina. Se han descrito más de 300 mutaciones en el gen. La mayor parte de ellas son específicas de familia, aunque se han descrito algunas recurrentes como la H1069Q, que representa >50% de los alelos patológicos descritos en población europea. La identificación de mutaciones en el gen *ATP7B* confirma el diagnóstico de E. de Wilson. Es posible la realización de tests predictivos (presintomático/prenatales), previo asesoramiento genético.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico.

Casos índice

Estudio mediante NGS con panel de Neurología (**Ver Anexo 3 Panel de Neurología**)

En casos con fuerte sospecha clínica en los que no se detecta ninguna alteración puntual mediante secuenciación, se realizaría un estudio mediante MLPA para la detección de reordenamientos génicos. También, se realizaría en aquellos pacientes portadores heterocigotos de una variante patogénica puntual.

Casos familiares (*variante patogénica previamente caracterizada*)

Secuenciación Sanger / MLPA

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

La presencia de 2 variantes patogénicas confirmaría la sospecha clínica. Un 100% de los descendientes serán portadores heterocigotos de una de ellas, aunque no se han descrito síntomas clínicos en ellos. Se pueden realizar diagnósticos prenatales y presintomáticos.

Ya que uno de cada 90 individuos en la población general son portadores heterocigotos de una mutación en el gen ATP7B, la probabilidad de que un individuo afectado tenga un hijo también afectado es 1/180. En estos casos sería recomendable realizar un estudio molecular de, al menos, los exones más frecuentemente mutados en el gen ATP7B.

En algunos pacientes, sólo es posible identificar una mutación en la región codificante. En estos casos, si todas los hallazgos clínicos y bioquímicos son concordantes con una E. de Wilson se puede considerar confirmada la sospecha clínica. La segunda mutación podría encontrarse en regiones no analizadas (promotoras, reguladoras) del gen ATP7B.

Resultado negativo

Un muy pequeño porcentaje de los pacientes con EW pueden ser portadores de mutaciones en regiones no analizadas (regiones reguladoras del gen, intrones). Por ello, un resultado negativo tras el análisis de la región codificante no excluye la existencia de la enfermedad. En estos casos, otras pruebas clínicas como ceruloplasmina plasmática y cobre en orina y suero, biopsia hepática o examen oftalmológico pueden ser muy útiles en el diagnóstico.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1: Maria-Barbara L, Antonietta Z, Simona I, Valentina D, Eva M, Luigi D, MariaNA, Liana G, Giuseppe M, Marco S, Vincenzo L, Giuseppe I, Luisa B, Carlo C, PaoloA, Antonio C, Georgios L. Mutation analysis of the ATP7B gene in a new group of Wilson's disease patients: Contribution to diagnosis. Mol Cell Probes. 2012 Mar

2: Zali N, Mohebbi SR, Esteghamat S, Chiani M, Haghighi MM, Hosseini-Asl SM, Derakhshan F, Mohammad-Alizadeh AH, Malek-Hosseini SA, Zali MR. Prevalence of ATP7B Gene Mutations in Iranian Patients With Wilson Disease. Hepat Mon. 2011 Nov;11(11):890-4. Epub 2011 Nov 30. PubMed PMID: 22308153;

3: Weiss KH, Stremmel W. Evolving perspectives in Wilson disease: diagnosis, treatment and monitoring. Curr Gastroenterol Rep. 2012 Feb;14(1):1-7. Review.

GM-32

ENFERMEDAD PRIÓNICA.

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las enfermedades priónicas hereditarias, generalmente, se manifiestan con deterioro cognitivo, ataxia y mioclonías. Además, pueden existir otros signos/síntomas neurológicos y psiquiátricos. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (fCJD), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el Insomnio Familiar Fatal (IFF) son los 3 fenotipos característicos de este grupo de patologías. Se ha propuesto la existencia de un cuarto fenotipo, Huntington disease like-1 (HDL-1) pero tan sólo se ha descrito un caso que también podría cumplir criterios diagnósticos de GSS. La edad de comienzo oscila entre la tercera y novena década de la vida y la duración también es variable variando desde unos meses hasta años (5-7 años).

El patrón de transmisión es autosómico dominante y se deben a mutaciones en el gen PRNP que codifica la proteína priónica (PrP). Se han descrito varias mutaciones de cambio de sentido asociadas a los tres fenotipos fCJD, GSS e IFF. Además, en las formas fCJD y GSS también se han descrito otro tipo de mutaciones que consisten en la repetición entre 1- 9 veces de un octapeptido (Pro-(His/Gln)-Gly-Gly-Gly-(-/Trp)-Gly-Gln). El número de repeticiones se ha asociado a la existencia de variabilidad fenotípica intrafamiliar y los alelos de 8-9 repeticiones sólo se han descrito en el fenotipo GSS.

Variante p.Met129Val- Esta variante normal aparece, en aproximadamente, un 50% de la población caucásica en homocigosis (Met/Met o Val/Val) y este porcentaje llega al 80-90% en los individuos con CJD esporádica. En los individuos homocigotos para p.Met129, la edad de comienzo es más temprana y la duración de la enfermedad más corta que en los individuos homocigotos p.Val129 y en los heterocigotos p.Met129Val.

La identificación de una mutación en el gen PRNP es diagnóstica de enfermedad priónica hereditaria definiendo los fenotipos y proporcionando información acerca de la evolución clínica de los pacientes. Es posible la realización de tests predictivos (presintomático/prenatales), previo asesoramiento genético

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico. Estudio mediante secuenciación automática del exón 2 de gen PRNP.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El único gen cuyas mutaciones se han asociado a enfermedad priónica hereditaria es el gen *PRNP*. La enfermedad sigue un patrón autosómico dominante y el riesgo para la descendencia de un afectado es de un 50%. Se ha descrito la existencia de variantes patogénicas de *nov*o (casos esporádicos).

La presencia de una variante patogénica es confirmatoria de diagnóstico. Es posible la realización de diagnósticos prenatales y presintomáticos, previo asesoramiento genético.

Resultado negativo

La ausencia de mutaciones en la región codificante no descartaría la existencia de una enfermedad priónica hereditaria, ya que pueden existir otras mutaciones no detectadas con esta metodología. Sin embargo, sería recomendable reevaluar el fenotipo y descartar la existencia de otras patologías que pueden cursar con signos/síntomas similares.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-45 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1: Weissmann C, Li J, Mahal SP, Browning S. Prions on the move. EMBO Rep. 2011Oct 28;12(11):1109-17. doi: 10.1038/embor.2011.192.

2: Lloyd S, Mead S, Collinge J. Genetics of prion disease. Top Curr Chem.2011;305:1-22.

3: Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. Mov Disord. 2011 May;26(6):1056-71. doi: 10.1002/mds.23767.

4: Capellari S, Strammiello R, Saverioni D, Kretzschmar H, Parchi P. GeneticCreutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypicvariability and disease pathogenesis. Acta Neuropathol. 2011 Jan;121(1):21-37.Epub 2010 Oct 27.

GM34-36

ESTERILIDAD

- [ANÁLISIS DE MUTACIONES EN EL GEN CFTR.](#)
- [DETECCIÓN DE MICRODELECIONES BRAZO LARGO CROMOSOMA Y.](#)
- [ESTUDIO BRAZO CORTO CROMOSOMA Y.](#)

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Aproximadamente un 33% de los problemas de esterilidad son de origen masculino. En el caso de varones azoospermicos susceptibles de ICSI, es necesario realizar cariotipo del varón (y también de su pareja) y un estudio genético básico que incluye el análisis de microdeleciones del brazo largo del cromosoma y de mutaciones en el gen CFTR.

Análisis de mutaciones en el gen CFTR

La agenesia congénita bilateral de los vasos deferentes (ACBVD) se transmite como un rasgo autosómico recesivo y afecta a 1/1000 varones. Supone entre el 6-8% de las causas de azoospermia obstructiva y aparece en un 98% de los pacientes con fibrosis quística de páncreas. En 1990, se describió una elevada frecuencia de mutación p.Phe508del en el gen CFTR (42%) en una población de varones infértiles con ACBVD, sugiriendo que este trastorno podría ser una forma genital atípica de fibrosis quística.

Los resultados obtenidos del análisis molecular del gen CFTR permiten establecer 4 tipos de pacientes:

- 1-Pacientes con 2 mutaciones en el gen CFTR (19%) que serían en realidad formas atípicas de fibrosis quística de páncreas. Suelen ser heterocigotos compuestos con una mutación grave y otra de carácter más benigno.
- 2- Pacientes con una mutación en el gen CFTR y que presentan el alelo de 5T (variante en el intrón 8) en trans (33%).
- 3- Pacientes con bien una mutación en CFTR o bien el alelo 5T (27%).
- 4- Pacientes sin el alelo 5T y sin mutaciones identificadas en CFTR (21%).

Los dos genotipos heterocigotos compuestos más comunes en población europea con ACBVD son p.F508del en trans con IVS8-5T (28%) y p.F508del con p.R117H (6%). EL alelo IVS8-5T está presente en un 5% de la población y produce una reducción de los niveles de proteína CFTR. Es la variante de baja penetrancia más común en todo el mundo y aparece en, aproximadamente, un 25-40% de los pacientes europeos con ACBVD.

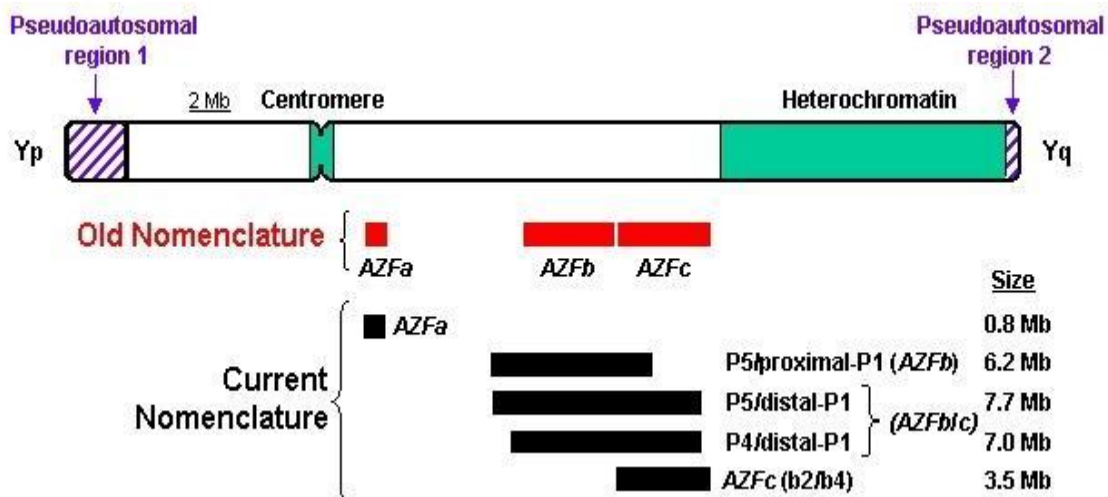
En el caso de los pacientes de los grupos 1 y 2, el resultado del estudio del gen CFTR sugeriría que las mutaciones en éste serían la causa de la esterilidad masculina. En los pacientes del grupo 3, el estudio molecular no sería concluyente, pero en estos es muy importante el asesoramiento genético previo a la microinyección. En cualquier de estos pacientes (grupo 1, 2 y 3) sería recomendable realizar un estudio molecular a la pareja del paciente para descartar que también sea portadora de alguna mutación del gen CFTR.

También, se han descrito mutaciones en el gen CFTR en pacientes con agenesia unilateral de los vasos deferentes pero el número de portadores es considerablemente menor que en pacientes con atrofia bilateral.

Detección de microdeleciones brazo largo Cromosoma Y

Aproximadamente, el 10% de los varones oligozoospermia y el 15% de los pacientes con azoospermia son portadores de una microdelección en la regiones AZF del brazo largo del cromosoma Y. En estas regiones se localizan varios genes con importantes funciones en diferentes etapas de la espermatogénesis. La mayoría de microdeleciones se producen en la región AZFc y afectan al gen DAZ, siendo éste el principal candidato a explicar la azoospermia de estos pacientes. En general, los varones que presentan microdeleciones en la región AZFa y AZFb, tienen defectos severos de la espermatogénesis, mientras que las deleciones en la región AZFc son compatibles con una espermatogénesis residual. Este tipo de delección (AZFc) puede, en algunos casos, estar asociado a una spermatogenesis normal en varones jóvenes, y el fenotipo empeorar con la edad.

La detección de una microdelección en una de las regiones AZF permite establecer la causa de la esterilidad, que se transmitiría ligada al cromosoma Y. La presencia de la microdelección en varones estériles hijos de varones fértiles sería un evento de "novo" durante la espermatogénesis del progenitor. Tras el ISCI, los hijos varones de pacientes con delección AZFc tendrían la misma delección que su padre y un alto riesgo de ser estériles. En los descendientes femeninos no se ha descrito un riesgo incrementado de anomalías congénito (S. de Turner).



Estudio brazo corto

El gen SRY es el principal determinante testicular, pero existen evidencias de otros genes o loci implicados en la determinación del sexo. El gen SRY se localiza en el brazo corto del cromosoma Y justo por debajo del límite de la región pseudoautosómica. La determinación del gen SRY, en ausencia de datos citogenéticos, permite confirmar la presencia del gen SRY en las células de los varones con problemas de fertilidad.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Detección de mutaciones en el gen CFTR.

Análisis sobre ADN genómico mediante PCR-RFLP para la detección de 4 mutaciones más frecuentes (Phe508del; Gly542*; Arg117His y Asn1303Lys). En pacientes portadores heterocigotos de alguna de éstas y con un fenotipo compatible (atrofia de vasos deferentes y/o sospecha de fibrosis quística atípica) se analizan un panel de otras 45 mutaciones minoritarias, que incluye también el polimorfismo 9T//7T/57, mediante electroforesis capilar utilizando el kit Elucigene v2.

Detección de microdeleciones brazo largo cromosoma Y

Análisis sobre ADN genómico mediante MLPA con la salsa P360.

Amplificación del gen SRY en brazo corto

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Estudio del gen CFTR

Resultado positivo

La presencia de dos mutaciones en el gen CFTR en un paciente con ACBVD confirmaría la presencia de una forma atípica de fibrosis quística. Ya que la enfermedad sigue un patrón autonómico recesivo, los descendientes de un individuo afectado tienen un riesgo del 50% de ser portadores heterocigotos. Es recomendable a efectos de asesoramiento genético preconcepcional, realizar un estudio molecular a las parejas de los portadores. El riesgo para la descendencia de dos portadores es de un 25% y es posible la realización de diagnósticos prenatales.

El mismo diagnóstico se establecería en un paciente con ACBVD portador de una mutación en el gen CFTR y la variante 5T "en trans" o un genotipo homocigoto 5T/5T

En los pacientes con ACBVD portadores heterocigotos de una única mutación o de la variante 5T en heterocigosis se recomienda asesoramiento genético previo a la ISCI, pero no es posible establecer el diagnóstico de fibrosis quística atípica.

Resultado negativo

Un resultado negativo para las mutaciones analizadas no excluiría la sospecha de atrofia de vasos deferentes asociada a un fenotipo atípico del gen CFTR. En el gen CFTR se han descrito más de 1500 mutaciones y sería necesario realizar un análisis completo del gen para excluir la existencia de éstas.

Además, la ACBVD no siempre está causada por mutaciones en el gen CFTR. Se debería reevaluar clínicamente a los pacientes estableciendo un diagnóstico diferencial con otras posibles causas de agenesia de vasos deferentes, como puede ser la aplasia renal unilateral-

Estudio brazo largo cromosoma Y

Resultado positivo

La presencia de una microdelección en las regiones analizadas sería diagnóstica, estableciendo la causa de la esterilidad. Todos los descendientes varones (nacidos tras la reproducción asistida) serían portadores de la microdelección y esteriles. Sin embargo, en algunos casos se ha descrito que la misma delección puede causar esterilidad en unos varones, pero no en otros.

Resultado negativo

Un resultado negativo sugeriría evaluar, en caso de no haberlas descartado, otras posibles causas de esterilidad genéticas y no genéticas (endocrinas, inmunológicas...)

TIEMPO DE RESPUESTA

20-30 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Dumur V, Gervais R, Rigot JM, et al. Abnormal distribution of CFdelta F508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens. Lancet 1990;336:512.

2-Patrizio P, Asch RH, Handelin B, Silber SJ. Aetiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations. Hum Reprod 1993;8:215-20.

3-Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, Wilson RK, Silber S, Oates R, Rozen S, Page DC. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. Nat Genet. 2001;29:279-86.

4-Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:762-70.

GM-37-GM78

FIBROSIS QUÍSTICA DE PANCREAS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta mayormente a los pulmones, y también en menor medida al páncreas, hígado e intestino. Se caracteriza por el transporte anormal de sodio y cloruros en el epitelio de las glándulas exocrinas, afectando a múltiples órganos y sistemas y originándose secreciones anómalas y espesas que producen obstrucción e infección con las consiguientes manifestaciones clínicas. La principal causa de morbilidad y mortalidad continúa siendo la afectación pulmonar, causante de un 95% de los fallecimientos

Es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la raza caucásica, con una incidencia en la población española, de aproximadamente 1/4500-5.000 nacidos vivos. Se calcula que uno de cada 50 individuos de la población general son portadores sanos. Un diagnóstico precoz puede prolongar la esperanza de vida de las personas con fibrosis quística y mejorar la calidad de la misma. Y aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento

y tratamiento de la enfermedad sigue siendo una patología crónica. Cuando la enfermedad se encuentra en un estadio muy avanzado, existe la posibilidad del trasplante pulmonar y/o hepático.

La enfermedad sigue un patrón de transmisión autosómico recesivo. Para una pareja de portadores la probabilidad de tener un hijo afectado es de un 25%. En el gen *CFTR* se han descrito más de 1500 mutaciones, pero alguna de ellas se ha encontrado en un solo paciente. La mutación más frecuente es F508del.

Existe correlación genotipo-fenotipo, sobre todo en relación a la suficiencia pancreática de modo que las mutaciones pueden ser clasificadas como mutaciones que cursan con suficiencia o insuficiencia pancreática. Esta correlación es menos evidente en la afectación pulmonar.

El diagnóstico molecular es confirmativo de sospecha clínica y es posible la realización de tests moleculares para diagnóstico de portadores asintomáticos, así como el diagnóstico prenatal.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Detección de mutaciones en el gen CFTR.

Análisis sobre ADN genómico con Kit Elucigen CF_EU2 mediante electroforesis capilar.

Cribado neonatal- extracción de ADN de sangre seca (kit Quiamp Mini). Detección de 50 mutaciones mediante kit Elucigen CF-Eu2.

En pacientes con alta sospecha de Fibrosis Quística (test del sudor positivo y/o sintomatología) en los que se detecta una variante patogénica en heterocigosis con el kit CF_EU2 o ninguna, se procederá al estudio del gen completo mediante secuenciación masiva y MLPA

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

La presencia de dos mutaciones (en diferentes cromosomas) en el gen *CFTR* confirmaría la sospecha clínica. Ya que la enfermedad sigue un patrón autosómico recesivo, los descendientes de un individuo afectado tienen un riesgo del 50% de ser portadores heterocigotos. Es recomendable a efectos de asesoramiento genético preconcepcional, realizar un estudio molecular a las parejas de los portadores. El riesgo para la descendencia de dos portadores es de un 25% y es posible la realización de diagnósticos prenatales.

Resultado negativo

Un resultado negativo para las mutaciones analizadas no excluiría la sospecha de atrofia de vasos deferentes asociada a un fenotipo atípico del gen *CFTR*. En el gen *CFTR* se han descrito más de 1500 mutaciones y sería necesario realizar un análisis completo del gen para excluir la existencia de éstas.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-30 días laborables; cribado neonatal 4-8 días

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Abeliovich, D., Lavon, I. P., Lerer, I., Cohen, T., Springer, C., Avital, A., Cutting, G. R. Screening for five mutations detects 97% of cystic fibrosis (CF) chromosomes and predicts a carrier frequency of 1:29 in the Jewish Ashkenazi population. Am. J. Hum. Genet. 51: 951-956, 1992.
2. Accurso, F. J., Rowe, S. M., Clancy, J. P., Boyle, M. P., Dunitz, J. M., Durie, P. R., Sagel, S. D., Hornick, D. B., Konstan, K. W., Donaldson, S. H., Moss, R. B., Pilewski, J. M., and 14 others. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G155D-CFTR mutation. New Eng. J. Med. 363: 1991-2003, 2010.
3. Alonso, M. J., Heine-Suner, D., Calvo, M., Rosell, J., Gimenez, J., Ramos, M. D., Telleria, J. J., Palacio, A., Estivill, X., Casals, T. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. Ann. Hum. Genet. 71: 194-201, 2006.
4. Alper, O. M., Wong, L.-J. C., Hostetter, G., Cook, J., Tenenholz, B., Hsu, E., Woo, M. S. 1154insTC is not a rare CFTR mutation. (Letter) Am. J. Med. Genet. 120A: 294-295, 2003.

GM-38

GENOTIPACIÓN DE LOS ALOANTÍGENOS PLAQUETARIOS Hpa1, Hpa2, Hpa3, Hpa4, Hpa5 y Hpa6.

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Los aloantígenos presentes en las plaquetas humanas (HPA) son glicoproteínas polimórficas y esta variación es consecuencia alteraciones aminoacídicas inducidas por cambio a nivel de ADN. Estas variaciones aminoacídicas producen cambios conformacionales que activan al sistema inmune produciéndose anticuerpos (alo y auto) específicos contra los aloantígenos plaquetarios.

La presencia de este tipo de anticuerpos se ha asociado a patologías como la trombocitopenia aloinmune materno-fetal o la púrpura postransfusional. La trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune es en la actualidad la causa más común de trombocitopenia en el recién nacido, con una frecuencia aproximada de un caso cada 800-1.000 recién nacidos¹. Se produce como consecuencia de la destrucción de las plaquetas fetales/neonatales inducida por un aloanticuerpo plaquetario presente en el suero materno y dirigido contra un antígeno plaquetario específico fetal heredado del padre. Los anticuerpos de especificidad HPA-1a son responsables de entre el 75 y el 85 % de los casos diagnosticados clínicamente, seguido de los de especificidad HPA-5b (10 % de los casos).

La genotipación de los aloantígenos plaquetarios contribuiría a reducir el riesgo de púrpura postransfusional así como a confirmar la existencia de púrpura trombocitopénica aloinmune por presencia de anticuerpos contra aloantígenos plaquetarios.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Determinación mediante PCR-RFLP o PCR-SSP de los genotipos HPA1, HPA 2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos deben interpretarse en el contexto de los hallazgos clínicos y otros datos de laboratorio (detección de anticuerpos).

TIEMPO DE RESPUESTA

15-20 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG, Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusión*. 2004; 44:1220-5.
2. Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Duran-Zaleski I, Tchernia G, et al Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: A prospective study. *Blood* 1997;89:4402-6.
3. Glade-Bender J, McFarland J, Kaplan C, Porcelijn L, Bussel J. Anti-HPA3a induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 2001;138:862-7.
5. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H, Kiefel V, Schlegel N, Chesnel N, et al. HPA-5b(Bra) neonatal alloimmune thrombocytopenia: Clinical and immunological analysis of 39 cases. *Br J Haematol* 1991;78:425-9

GM-39

GENOTIPO DE LA DEFICIENCIA DE ALPHA-1 ANTITRIPSINA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La proteína AAT es el inhibidor de las proteasas con mayores niveles séricos y su principal papel fisiológico consiste en inhibir las elastasas (proteasas), en particular las liberadas por los neutrófilos (glóbulos blancos), que son secretadas durante los procesos de respuesta inmune. Se sintetiza, fundamentalmente, en el hígado y se consideran como niveles normales de la proteína AAT en sangre los comprendidos entre el intervalo de 90-200 mg/dL. Se considera que niveles por debajo del 40% del normal son indicativos de una deficiencia severa de la proteína AAT y un desequilibrio entre las cantidades de AAT (antiproteasas) y las elastasas (proteasas induciría la destrucción de tejidos y, por tanto, síntomas de enfermedad y/o alteraciones analíticas. Entre éstas se encontrarían un riesgo incrementado de desarrollar enfisema pulmonar y la enfermedad hepática de inicio en la infancia.

La deficiencia de AAT es un desorden relativamente común en población caucásica y el diagnóstico inicial puede establecerse mediante cuantificación sérica y una fenotipación o genotipación posterior. Existen muchas variantes en el gen *SERPINA*, que codifica la AAT, pero 3 de ellas son las más frecuentes; M (alelo normal), S (alelo asociado a niveles reducidos de la proteína) and Z (actividad nula o muy reducida). Los alelos más frecuentemente detectados en pacientes son el S y el Z (asociado a enfermedad hepática y enfisema prematuro). Ya que la expresión es codominante un individuo SZ puede tener un pequeño riesgo de enfisema, pero no enfermedad hepática, mientras que un individuo ZZ tendría un elevado riesgo de enfermedad hepática temprana y enfisema prematuro. El gen *SERPINA* tiene 5 exones y se han descrito más de 100 variantes, muchas de ellas no asociadas a enfermedad. Aproximadamente, un 95% de los individuos con déficit de AAT son homocigotos ZZ, pero existe una alta variabilidad fenotípica en estos lo cual sugiere la existencia de otros factores (genéticos y ambientales) que podrían actuar como moduladores. Así, se ha estimado que fumar favorece la anticipación de los síntomas en individuos ZZ hasta 10-15 años. Al menos 14 alelos nulos y otras variantes raras completarían el 5% restante de alelos deficientes.

En algunos casos, la deficiencia de AAT podría inducir una enfermedad hepática grave en periodo neonatal con muy mal pronóstico, y en estos casos, sería recomendable la realización de un diagnóstico prenatal, ya que el riesgo de que el próximo hijo tenga el mismo fenotipo se ha estimado en un 10%. No está indicado el diagnóstico presintomático.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Genotipado mediante PCR a tiempo real con sondas Taqman de las variantes PI*S p.E264V y PI*Z (p.E342K) .

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos deben interpretarse en el contexto de los hallazgos clínicos, historia familiar y otros datos de laboratorio (niveles de AAT).

Genotipo ZZ

Los bajos niveles plasmáticos de AAT y la presencia en homocigosis del genotipo ZZ confirmarían el diagnóstico de deficiencia de AAT. Sería recomendable, realizar un estudio a la pareja para suministrar un asesoramiento genético adecuado.

Genotipo MZ o SZ

La presencia de enfermedad no es común en los heterocigotos, pero se ha descrito que los individuos con genotipo SZ fumadores tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad pulmonar. Sería recomendable que estos individuos reciban asesoramiento genético que podría implicar la determinación del genotipo AAT en su pareja.

Genotipo MM

Ya que la metodología empleada no detecta todo los alelos que causan deficiencia de AAT, la no detección del genotipo ZZ no excluye la posibilidad de que la sintomatología observada en el individuo sea consecuencia de una reducción de los niveles de esta proteína.

Se podría valorar el estudio de otras regiones del gen en pacientes con una fuerte sospecha y/o carga familiar.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-45 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Abusriwil H, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: current status. Curr Opin Pulm Med. 2006;12:125-31.

2-Barnett VT, Sekosan M, Khurshid A. Wegener's granulomatosis and alpha1-antitrypsin-deficiency emphysema: proteinase-related diseases. Chest. 1999;116:253-5.

3-Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Med. 1988;84:13-31.

4-Burdon JG, Knight KR, Brenton S, Cook L. Antiproteinase deficiency, emphysema and replacement therapy. Aust N Z J Med. 1996;26:769-71.

GM40

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La hiperplasia suprarrenal congénita (**HSC**, CAH) afecta las glándulas suprarrenales, productoras de cortisol, la aldosterona u hormonas sexuales. La causa más frecuente de HSC es el déficit de 21-alfa-hidroxilasa (21-OH) debida a la presencia de mutaciones en el gen *CYP21A2* (hay un pseudogen ligado, *CYP21A1*, con una homología >99%). En estos pacientes no se produce cantidad suficiente de cortisol y aldosterona, y sintetizan andrógenos en exceso. En los casos con déficit completo (formas clásicas o severas) puede observarse una masculinización de los genitales femeninos (al nacimiento) y una pérdida de sodio (salt wasting) por la orina. Muchos pacientes presentan déficits parciales de 21-OH y un fenotipo menos severo (no clásico).

La enfermedad es recesiva, con mutaciones severas (incluidas delecciones de uno o varios exones) y no severas. El fenotipo lo determina la combinación de dos mutaciones en cada paciente. En muchos casos con formas no severas sólo se ha hallado una mutación, por lo que hay discusión sobre si una sola mutación puede predisponer a una forma no severa en algunos pacientes. La mutación no severa más frecuente es Val281>Leu en el exón 7. Las dos mutaciones severas más frecuentes en nuestra población son un cambio A/C>G en el intrón 2 (splicing) y Q318>X en el exón 8.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico.

Gen *CYP21A2*: Amplificación de los exones 1-6 y 6-8 con cebadores específicos para el exón 6 (secuencia divergente con el pseudogén). Purificación de los fragmentos de amplificación y secuenciación automática en todos los casos para detección de las mutaciones Int2 G, 281L (exón 7 completo), y 318X (exón 8 completo).

En formas severas que en las que no se hallen dos mutaciones en las regiones analizadas (exón 7 y 8, e intrón 2), se amplía el estudio a los exones 1 a 5.

El método empleado (PCR + secuenciación) no permite identificar los reordenamientos génicos (delecciones, duplicaciones) que son una causa frecuente de formas severas o formas no clásicas en combinación con mutaciones no severas.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Formas severas:

La presencia de dos mutaciones confirma el diagnóstico. La presencia de una mutación en el gen *CYP21A2* en un paciente con sospecha clínica de HSC también confirmaría la sospecha clínica, ya que la segunda mutación podría estar en alguna región reguladora u otra no incluida en el análisis.

Formas no severas:

Homocigosis para 281L (o dos mutaciones no severas, o una severa + una no severa) confirmarían el diagnóstico de forma clásica no severa. La identificación de una única mutación podría explicar el fenotipo.

Resultado negativo:

La ausencia de mutaciones en CYP21A2 no descarta la sospecha clínica ya que las mutaciones podrían encontrarse en alguna región no estudiada. Sin embargo, sería recomendable la reevaluación clínica, ya que el fenotipo observado podría ser una fenocopia de HAC. En estos casos podría recomendarse estudiar otros genes candidatos.

El método empleado (PCR + secuenciación) no permite identificar los reordenamientos génicos (deleciones, duplicaciones) que son una causa frecuente de formas severas o formas no clásicas en combinación con mutaciones no severas.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-60 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. Horm Res. 2008; 69:203-11.

2- Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:527-33.

3-Stikkelbroeck NM, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, Otten BJ, Hermus AR, Sistermans EA. CYP21 gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in The Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:3852-9.

4- Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. Acta Paediatr. 1998; 87:159-64.

GM-41

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por una hipertrofia del ventrículo izquierdo, no secundaria a otras manifestaciones clínicas que pudieran causar la hipertrofia (como la hipertensión). Una diferencia con la hipertrofia fisiológica es que, mientras ésta desaparece al controlar los factores de riesgo (como la hipertensión o el ejercicio físico) en la MCH la hipertrofia permanece.

La MCH es una de las patologías cardíacas hereditarias más frecuente (incidencia aproximada, 1/500), y es responsable de gran número de casos de muerte súbita (MS) en adultos jóvenes y una causa importante de morbi-mortalidad a edad avanzada. La enfermedad se puede sospechar por la existencia de soplo sistólico en auscultación relacionado con la obstrucción a la salida del VI, o por un electrocardiograma anómalo. El diagnóstico clínico debe confirmarse mediante observación de un VI con un grosor >15 mm. Morfológicamente, según la localización del engrosamiento hay tres tipos de MCH: septal asimétrica, ventricular izquierda simétrica o concéntrica, y apical. A

nivel patológico la MCH se caracteriza por la desorganización miofibrilar y el aumento del depósito de colágeno intersticial.

Muchos pacientes con MCH tienen antecedentes familiares de la enfermedad, de forma que se considera a la MCH como una enfermedad hereditaria mendeliana de transmisión dominante, causada por mutaciones en varios genes que codifican proteínas que intervienen en el funcionamiento del sarcómero cardíaco.

Las mutaciones en los genes sarcoméricos son más frecuentes en pacientes con antecedentes familiares, y suelen dar síntomas a edad más temprana (comparados con pacientes MCH sin mutaciones). Es muy improbable hallar mutaciones en pacientes de edad avanzada y sin antecedentes familiares. Los requisitos para proceder al estudio de genes sarcoméricos en nuestro laboratorio son:

1. Pacientes con diagnóstico de MCH (no hipertrofia VI secundaria a otras patologías):

-Con antecedentes familiares de MCH y/o Muerte Súbita o pacientes sin antecedentes (constatados <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a la MCH, así como de los genes responsables de las principales fenocopias (Síndrome de Noonan, Amiloidosis por Transtiretina, enfermedad de Fabry entre otras)

-No se estudiarán pacientes hipertensos con HVI mayores de 60 años y que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad (MCH y/o MS).

2. Personas asintomáticas, pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

-Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos los 5 pares de bases blanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevarán a cabo mediante el Software Ion Reporter. (**Anexo 4-Panel de genes cardiovascular**)

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genos estudiados confirma el diagnóstico de MC. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-90 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363:1881-91.

2-García-Castro M, Coto E, Reguero JR, Berrazueta JR, Alvarez V, Alonso B, Sainz R, Martín M, Morís C. [Mutations in sarcomeric genes MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, and TPM1 in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Rev Esp Cardiol*. 2009Jan;62(1):48-56.

3- García-Castro M, Reguero JR, Alvarez V, Batalla A, Soto MI, Albaladejo V, Coto E. Hypertrophic cardiomyopathy linked to homozygosity for a new mutation in thymosin-binding protein C gene (A627V) suggests a dosage effect. *Int J Cardiol*. 2005 Jul 20;102(3):501-7.

4-Richard P, Villard E, Charron P, Isnard R. The genetic bases of cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:A79-89.

GM43-46

PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITARIA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El término Paraparesia Espástica Hereditaria (PEH) agrupa un conjunto de desórdenes neurodegenerativos heterogéneos tanto clínica como genéticamente, caracterizados por a una dificultad insidiosa, progresiva y, en ocasiones severa, para la marcha. La sospecha clínica de PEH se basa en la existencia de signos o síntomas característicos de la enfermedad como la alteración de la marcha, hipertonía e hiperreflexia en las piernas, debilidad muscular, presencia de reflejos patológicos como Babinski, etc. Además, la sospecha diagnóstica puede apoyarse en estudio neurofisiológicos, estudios de neuroimagen, existencia o no de antecedentes familiares y un diagnóstico diferencial con otras causas de paraparesia espástica como la esclerosis múltiple, la ataxia de Friedrich o los traumatismos y neoplasias en la médula espinal. En el caso de formas complicadas, también se debe excluir la posibilidad de la coexistencia de PEH con otra enfermedad neurológica.

Se han descrito más de 47 loci asociado a la enfermedad y se han identificado más de 25 genes. Los patrones de herencia pueden ser autosómico dominante, (PEH-AD), autosómico recesivo (PEH-AR) o ligado al cromosoma X. Las formas PEH-AD son las más frecuentes en los países occidentales, donde comprenden casi el 80% de los casos; mientras que las formas recesivas constituyen alrededor del 15% y el 5% restante correspondería a otras formas de herencia (ligada al sexo, mitocondriales). También, se ha descrito que aproximadamente un 5-10% pacientes sin antecedentes familiares o esporádicos son portadores de mutaciones en algunos de los genes implicados. Las mutaciones en los genes *SPAST/SPG4*, *ATL1/SPG3A*, *REEP1/SPG31* y *NIPA1* explican, aproximadamente, el 50% de los casos de AD-PEH, lo que corresponde a un 40% de los casos totales.

Gen *SPAST* (*SPG4*)

La PEH de tipo 4 (*SPG4*) es con diferencia la forma más frecuente ya que comprende alrededor del 40% de los casos de herencia autosómica dominante, lo que equivale aproximadamente al 30% de los casos totales; aunque, en algunas poblaciones se han descrito frecuencias más bajas que podrían rondar el 15% de los casos. Las mutaciones en *SPG4* se han asociado clásicamente al desarrollo de PEH pura, aunque, en los últimos años, se han descrito varias familias con formas complicadas.

Hay descritas más de 400 mutaciones de diferentes tipos: mutaciones de cambio de sentido, mutaciones sin sentido, mutaciones que afectan a la pauta de lectura, y mutaciones que afectan al proceso de ajuste del ADN.

Gen *ATL1* (*SPG3A*)

Las mutaciones en el gen *ATL1/SPG3A* (MIM #182600) aparecen en alrededor del 10% de las familias con patrón de herencia autosómico dominante y están asociadas a edades de inicio muy temprano (<10 años). Aunque, tradicionalmente, se ha considerado un *locus* ligado a fenotipo puro, en los últimos años se han descrito varias familias con fenotipo complicado.

Se han descrito más de 40 mutaciones, tanto de cambio de aminoácido como deleciones e inserciones.

Genes *REEP1/NIPA1*

Las mutaciones en estos genes aparecen en aproximadamente un 5% de los casos de PEH-AD. El número de mutaciones descritas es sensiblemente inferior a las encontradas en los genes *SPAST* y *ATL1*.

Gen *SPG7*

Esta forma de PEH parece representar un 1,5-4,5% de los casos totales de PEH-AR, aunque ha sido asociado a un número creciente de casos aparentemente esporádicos. Se han descrito ya más de 30 mutaciones de todo tipo en *SPG7*.

Aunque el solapamiento clínico entre muchos de *estos genes* hace difícil predecir la causa genética en un paciente concreto, el tipo de fenotipo y el patrón de herencia pueden ser útiles en la aplicación de una estrategia racional para el diagnóstico molecular. En pacientes sin antecedentes familiares sólo se realizará el estudio del gen *SPAST*. En pacientes con sospecha de PEH AR, se estudiarán de manera secuencial los genes *SPAST* y *SPG7*. En pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad o edad de inicio inferior a 20 años y sin antecedentes familiares se realizará el estudio de los genes *SPAST* y *ATL1*. En pacientes con PEH y patrón de herencia autosómico dominante se estudiarán de manera secuencial los genes *SPG4*, *SPG3A*, *NIPA1* y *SPG31*.

La identificación de una mutación en cualquiera de los genes estudiados es confirmativo de diagnóstico clínico. Es posible realizar estudios genéticos presintomáticos y prenatales en aquellas familias en las que se identifica la mutación causante de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico. Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos los 5 pares de bases blanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevarán a cabo mediante el Software Ion Reporter.

Casos índice

- Estudio mediante MLPA de los genes *SPAST*, *ATL1*, *REEP1*, *SPG7*, *SPG11*. Análisis mediante NGS utilizando el Panel Neurología (**ver Anexo 3 Panel de Neurología**)

Casos familiares (variante patogénica ya identificada)

Estudio mediante secuenciación Sanger y /o mediante MLPA

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en los genes *SPAST*, *ATL1*, *REEP1* y *NIPA1* confirmaría la sospecha clínica de PEH. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

La existencia de dos mutaciones en el gen *SPG7* confirmaría la sospecha clínica de PEH. El riesgo de recurrencia es de un 25%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

Resultado negativo

La ausencia de mutaciones en los genes estudiados no descarta el diagnóstico de PEH. En pacientes con enfermedad claramente definida, y antecedentes familiares, sugestivos de herencia dominante, se podría valorar se podría valorar es estudio de otros genes, cuyas mutaciones están asociadas a PEH. En pacientes sin antecedentes familiares y enfermedad no claramente definida, se debería valorar otras posibilidades diagnósticas que pudiesen dar lugar a la paraparesia espástica.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1: Sánchez-Ferrero E, Coto E, Beetz C, Gámez J, Corao A, Díaz M, Esteban J, Del Castillo E, Moris G, Infante J, Menéndez M, Pascual-Pascual S, López de Munaín A, García-Barcina M, Alvarez V. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. Clin Genet. 2012 May 10.

2: Sánchez-Ferrero E, Coto E, Corao AI, Díaz M, Gámez J, Esteban J, Gonzalo JF, Pascual-Pascual SI, De Munaín AL, Moris G, Infante J, Del Castillo E, Márquez C, Alvarez V. Mitochondrial DNA polymorphisms/haplogroups in hereditary spastic paraplegia. J Neurol. 2012 Feb;259(2):246-50..

3: Alvarez V, Sánchez-Ferrero E, Beetz C, Díaz M, Alonso B, Corao AI, Gámez J, Esteban J, Gonzalo JF, Pascual-Pascual SI, López de Munain A, Moris G, Ribacoba R, Márquez C, Rosell J, Marín R, García-Barcina MJ, Del Castillo E, Benito C, Coto E; Group for the Study of the Genetics of Spastic Paraplegia. Mutational spectrum of the SPG4 (SPAST) and SPG3A (ATL1) genes in Spanish patients with hereditary spastic paraplegia. BMC Neurol. 2010 Oct 8;10:89

4-Stevanin G, Ruberg M, Brice A. Recent advances in the genetics of spastic paraplegias. Curr Neurol Neurosci Rep 2008, 8: 198-210.

GM-50

REORDENAMIENTOS SUBTELOMÉRICOS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El estudio del retraso mental es uno de los campos más complejos de la genética humana debido a la alta heterogeneidad clínica y genética que presenta. De ahí que actualmente casi un 50% de los casos permanezca sin diagnosticar. Aproximadamente, un 8% de los casos de retraso mental inespecífico se debe a microdeleciones o microduplicaciones en regiones subteloméricas de los cromosomas. Las regiones subteloméricas de los cromosomas son propensas a sufrir reordenamientos submicroscópicos dando lugar a duplicaciones o deleciones que no se pueden detectar en un cariotipo convencional. Algunos de estos síndromes confieren un fenotipo clínicamente reconocible, como es el caso del síndrome 1p36 o la microdelección 22q13.33, pero otros afectan a pocos pacientes y son todavía poco reconocidos.

El rastreo mediante MLPA de todas las regiones subteloméricas permite detectar estas alteraciones y confirmar la causa del retraso mental en algunos pacientes.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Detección mediante MLPA utilizando dos salsas que contienen sondas dirigidas con todas las regiones subteloméricas humanas.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales (en caso de antecedentes familiares o de alteraciones bioquímicas o ecográficas) se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo (duplicación, deleción o ambas) establecería la causa del retraso mental en el paciente. En ese caso, sería recomendable realizar un cariotipo a los padres y en determinadas situaciones (resultados de difícil interpretación) estaría indicado el estudio de éstos mediante MLPA.

Resultado negativo

La metodología empleada no permite detectar translocaciones balanceadas ni mosaicismos de baja frecuencia.

El resultado negativo no descartaría que el retraso mental del paciente tenga una causa genética ya que puede ser debido a reordenamiento génicos en otras regiones cromosómicas.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1: Verdú Pérez A, García Murillo PL, García Campos O, López Grondona F, Arriola Pereda G, Alcaraz Rousselet MA, Vicente Lago Y, Suela J. [Subtelomeric rearrangements in cryptogenic mental retardation]. An Pediatr (Barc). 2011Dec;75(6):365-71. Epub 2011 Jul 27.

2: Madrigal I, Rodríguez-Revenga L, Costa L, Xunclà M, Sánchez A, Milà M. A study of subtelomeric rearrangements in 300 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies: their clinical and molecular characterisation. Rev Neurol. 2010 Oct 16;51(8):465-70.

3: Faas BH, Nillesen W, Vermeer S, Weghuis DO, de Leeuw N, Smits AP, vanRavenswaaij-Arts CM. Detection of cryptic subtelomeric imbalances in fetuses with ultrasound abnormalities. Eur J Med Genet. 2008 Nov-Dec;51(6):511-9.

GM-51

REORDENAMIENTOS EN EL GEN SHOX

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El crecimiento corporal es un proceso fundamental en el desarrollo de un organismo y está influenciado por factores hormonales, ambientales y genéticos. En la talla baja, el crecimiento lineal está afectado y de los múltiples factores de los cuales éste depende, el factor genético está fuertemente implicado.

En los últimos años, varios estudios establecieron las alteraciones del gen *SHOX* como causa principal y responsable de la baja talla. La función específica que desempeña el gen *SHOX* es desconocida, aunque su pertenencia a la familia de los genes *homeobox* sugiere un papel como factor de transcripción nuclear. Se ha observado que se expresa casi exclusivamente en el desarrollo del esqueleto durante la vida fetal y, específicamente, en los fibroblastos de la médula ósea y en los condrocitos hipertróficos. También se ha demostrado que existe una asociación directa entre el número de copias activas del gen *SHOX* y la altura.

El gen *SHOX* se encuentra en el extremo distal del brazo corto de los cromosomas X e Y, en la región pseudoautosómica llamada PAR1. Los genes localizados en esta región escapan a la X-inactivación, por lo que la expresión de ambas copias es esencial para un nivel normal de actividad del *SHOX*. Una alteración en copia simple, ya sea por mutación puntual, delección o reordenamiento cromosómico, resulta en haploinsuficiencia, es decir en una disminución de la dosis normal del producto del gen *SHOX*. Esta haploinsuficiencia sería responsable de diferentes formas clínicas de estatura corta. Las mutaciones en el gen *SHOX* que tienen lugar en heterocigosis, además de a estatura corta idiopática, se asocian a la discondrosteosis de Léri-Weill y al síndrome de Turner. En homocigosis, se asocian a la forma más grave, llamada Displasia mesomélica de Langer. La mayoría de mutaciones detectadas en el gen *SHOX* son delecciones (70%), por lo que se recomienda iniciar el estudio mediante análisis MLPA. También se han identificado mutaciones puntuales.

El índice de detección de mutaciones depende del fenotipo que se considere: entre el 50 y el 90% de pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill y entre el 2 y el 15% de pacientes con talla baja idiopática. El diagnóstico de certeza es necesario para poder beneficiarse del tratamiento con GH, ya que los resultados obtenidos en estos pacientes son similares a los resultados en pacientes con síndrome de Turner.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Detección mediante MLPA utilizando una salsa específica que contienen sondas dirigidas contra la región PAR1 y el gen *SHOX*.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales (en caso de antecedentes familiares o de alteraciones bioquímicas o ecográficas) se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo establecería la causa de la talla baja en el/la paciente. La haploinsuficiencia ligada a SHOX sigue un patrón de transmisión pseudoautosómico, ya que el gen SHOX está localizada en Xp/Yp. Los descendientes de un individuo portador de la haploinsuficiencia tienen un riesgo del 50% de heredar el defecto y estarían afectados.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluye el gen SHOX como causa de la patología, ya que con la metodología empleada no se descartaría la existencia de mutaciones puntuales. En determinados casos (por ejemplo, carga familiar positiva), se podría valorar la posibilidad de secuenciar la región codificante del gen.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, Oostdijk W, Kant SG, Binder G, Ranke MB, Wit JM, Losekoot M. IGF1, IGF1R and SHOX Mutation Analysis in Short Children Born Small for Gestational Age and Short Children with Normal Birth Size (Idiopathic Short Stature). Horm Res Paediatr. 2012;77(4):250-0.
- 2: Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H, Carel JC, Blum WF, Cormier-Daire V. Genotypes and Phenotypes of Children with SHOX Deficiency in France. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr 19.
- 3: Hirschfeldova K, Solc R, Baxova A, Zapletalova J, Kebrdlova V, Gaillyova R, Rasilova S, Soukalova J, Mihalova R, Lnenicka P, Florianova M, Stekrova J. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis. Gene. 2012 Jan 10;491(2):123-7.

GM-52; GM-61

SÍNDROME ANGELMAN/ SÍNDROME PRADER-WILLI

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La impronta genómica es un mecanismo epigenético. Se trata de un proceso por el que los genomas materno y paterno se hacen distinguibles uno de otro como resultado de una metilación diferencial específica del genoma de cada uno de los gametos. La metilación es una de las formas naturales de regulación génica. En general, un gen metilado es inactivo. En el caso de la impronta, esta metilación se establece en la línea germinal durante la gametogénesis y se mantiene sin cambios a lo largo del desarrollo embrionario y postnatal. El establecimiento de estos patrones de metilación provoca que, tras la fecundación, ciertos genes sean activos en uno de los cromosomas parentales, pero no en el otro. La consecuencia de esto a nivel genético es la presencia de un único alelo activo para el gen con impronta, lo cual tiene implicaciones clínicas cuando hay defectos que afectan éste. De hecho, esta diferencia en la metilación de los pronúcleos femenino y masculino hace que sea imposible obtener cigotos a partir de dos pronúcleos femeninos o masculinos, ya que esto daría lugar a la ausencia de alelos activos para algunos genes.

Síndrome Prader_Willi

El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética rara, caracterizada por anomalías hipotálamo-hipofisarias, que cursa con hipotonía grave durante el periodo neonatal y los dos primeros años de vida, y con hiperfagia con alto riesgo de desarrollar obesidad mórbida en la infancia y la edad adulta, así como dificultades de aprendizaje y graves problemas de conducta y/o psiquiátricos. La enfermedad afecta a 1 de cada 25.000 recién nacidos.

El síndrome de Prader-Willi está causado por anomalías en la región crítica de Prader-Willi, situada en la zona proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13), una zona donde existe impronta génica ("imprinting"). Los expertos coinciden en señalar que el diagnóstico debe basarse en criterios clínicos, confirmados posteriormente mediante análisis genético. El test de metilación permite detectar anomalías en el patrón de metilación de la región 15q11-q13 debidas a la ausencia del cromosoma paterno y detecta más del 99% de los individuos con el síndrome. El test de metilación es importante para confirmar el diagnóstico en todos los individuos, pero especialmente en aquellos con fenotipos atípicos.

Aproximadamente, un 70-75% de los pacientes tienen microdelección paterna, un 25-29% disomía uniparental materna y menos del 1% defectos en el centro de impronta. En menos del 1% aparecen reordenamientos cromosómicos detectables mediante cariotipo o FISH.

La mayoría de los casos son esporádicos y la recurrencia familiar depende del mecanismo genético subyacente. Es menos del 1% en aquellos casos por microdelección o disomía uniparental, de un 50% cuando el paciente tiene una mutación en el centro de impronta y hasta el 25% si existe un translocación cromosómica en los progenitores. El diagnóstico prenatal es posible en embarazos de alto riesgo.

Síndrome de Angelman

El síndrome de Angelman (AS) se caracteriza déficit intelectual grave, ausencia de habla, estallidos de risa con aleteo de manos, microcefalia, macrostomía, hipoplasia maxilar, prognatia y problemas neurológicos con forma de andar como una marioneta, ataxia y crisis epilépticas con anomalías específicas del electroencefalograma (EEG). El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y en el EEG, y puede ser confirmado en la mayoría de los casos mediante test citogenético y molecular. El patrón típico del EEG puede ser de utilidad para el diagnóstico, y el diagnóstico diferencial incluye hirsutismo, el síndrome de West o una variante del Petit Mal, el síndrome de Lennox-Gastaut. Otros diagnósticos diferenciales incluyen el síndrome de Rett, el síndrome de Mowat-Wilson, el síndrome alfa-talasemia con déficit intelectual ligado al X (ATR-X), y el síndrome de microdelección 22q13.

El análisis de metilación de la región cromosómica 15q11.2-13 permite diagnosticar entre un 78-80% de los pacientes con AS, incluyendo aquellos que son portadores de microdelecciones en el cromosoma materno (60-75% de los pacientes), disomía uniparental paterna (2-5%) y de defectos de impronta (2-5%). Menos de un 1% de los pacientes tiene anomalías citogenéticas (translocación; inversiones) y, aproximadamente, un 11% de los individuos son portadores de mutaciones en el gen *UBE3A*. En un 5-10% de los individuos con características clínicas de AS no es posible identificar la causa genética.

El riesgo de recurrencia varía entre el 0 y el 50%, dependiendo de los mecanismos genéticos subyacentes. Es menos del 1% en los casos de microdelección, pero llega a ser del 50% en individuos portadores de mutaciones en el gen *UBE3A*. Además, en probandos con mutaciones en *UBE3A*, microdelección, o defectos en centro de impronta, el asesoramiento genético debe extenderse a otros miembros de la familia materna. El diagnóstico prenatal es posible en embarazos de alto riesgo (hijo/a anterior con el síndrome)

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Análisis mediante MS-MLPA de la región 15q11-q13.

Análisis con marcadores microsatélites de la región cromosómica 15q11-q13 para confirmación de microdelecciones y disomía uniparental. **Para el análisis con marcadores microsatélites es necesario obtener muestra de los progenitores**

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica (sólo análisis de fragmentos, no test de metilación) o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo (microdelección, disomía, test de metilación anómalo) es confirmativo de sospecha diagnóstica. En este caso es recomendable ofertar asesoramiento genético a la pareja.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluye la sospecha clínica, sobre todo en el caso de AS, ya que con la metodología empleada no se descartaría la existencia de mutaciones puntuales.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Buiting K: Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. Am J of Med Genet Part C 2010;154C:365-376
2. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al: Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. AM J Med Genet 2006;140A:413-418
3. Nygren AOH, Ameziane N, Duarte HM, et al: Methylation-specific MLPA (MS-MLPA): simultaneous detection of CpG methylation and copy number changes of up to 40 sequences. Nucleic Acids Res 2005;33:128
4. Procter M, Chou L, Tang W, et al: Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. Clin Chem 2006;52:1276-1283.

GM-53,GM-63

SÍNDROME BECKWITT-WIEDEMANN/SÍNDROME SILVER RUSSELL

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Síndrome Beckwith-Wiedemann

El síndrome Beckwith-Wiedemann (SBW) es un trastorno de hipercrecimiento causado por mutaciones en genes reguladores del crecimiento o errores en los mecanismos de impronta génica en la región cromosómica 11p15.5. Se caracteriza por peso elevado al nacimiento, macroglosia, onfalocelo, visceromegalia, hipoglucemia neonatal y, en ocasiones, hemihipertrofia. Este síndrome se asocia a un aumento del riesgo de padecer un tumor de estirpe embrionaria. La patología es debida a defectos en los mecanismos de impronta génica de la región cromosómica 11p15.5, que contiene genes que juegan un papel clave en el crecimiento fetal y placentario. Algunos de los genes imprintados que se encuentran en esta región son H19 (expresión materna), LIT1 (expresión paterna), IGF2 (expresión paterna), and CDKN1C (expresión materna). Aproximadamente, un 85% de los casos son esporádicos; un 15% siguen un patrón de transmisión autosómico dominante y estos últimos suelen ser debidos a mutaciones en el gen CDKN1C. La región crítica incluye dos dominios : centro de impronta 1 que regula la expresión de IGF2 y H19 y el centro de impronta 2 que regula la expresión de CDKN1C, KCNQ10T1, and KCNQ1. La etiología de los casos incluye:

- Pérdida de metilación en el centro de impronta IC2 en el cromosoma materno: 50%- 60%
- Disomía uniparental paterna 11p15: 20-25%
- Hipermetilación de centro de impronta IC1: 5- 10%
- Mutaciones puntuales en gen CDKN1C 1.3-5% (casos esporádicos) y 20-40% en los casos familiares.
- Anomalías citogenéticas. 1-2%.
- Causa desconocida. 10%- 20%.

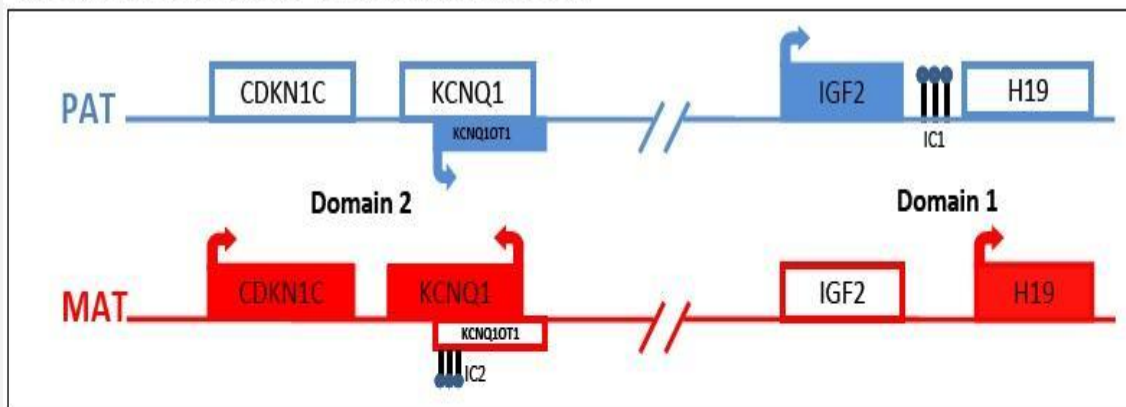
El riesgo de recurrencia es muy bajo en aquellas familias en las que el probando presenta una alteración en el patrón de metilación o una disomía uniparental. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que en algunos individuos, especialmente en lo que tienen hemihipertrofia, puede existir mosaicismos para la disomía uniparental, y que ésta puede haber sido no detectada por sus bajos niveles en el tejido analizado. En estos casos, es recomendable testar ADN obtenido de otro tejido (por ejemplo, piel). El riesgo de recurrencia puede elevarse hasta el 50%, en caso de detectarse una mutación puntual en el gen CDKN1C. El diagnóstico genético prenatal estaría indicado en fetos con anomalías ecográficas o bioquímicas compatibles con el síndrome. Además, es recomendable en familias con antecedentes de la enfermedad, en las cuales se ha caracterizado el defecto genético subyacente.

Síndrome Silver- Russell (SSR)

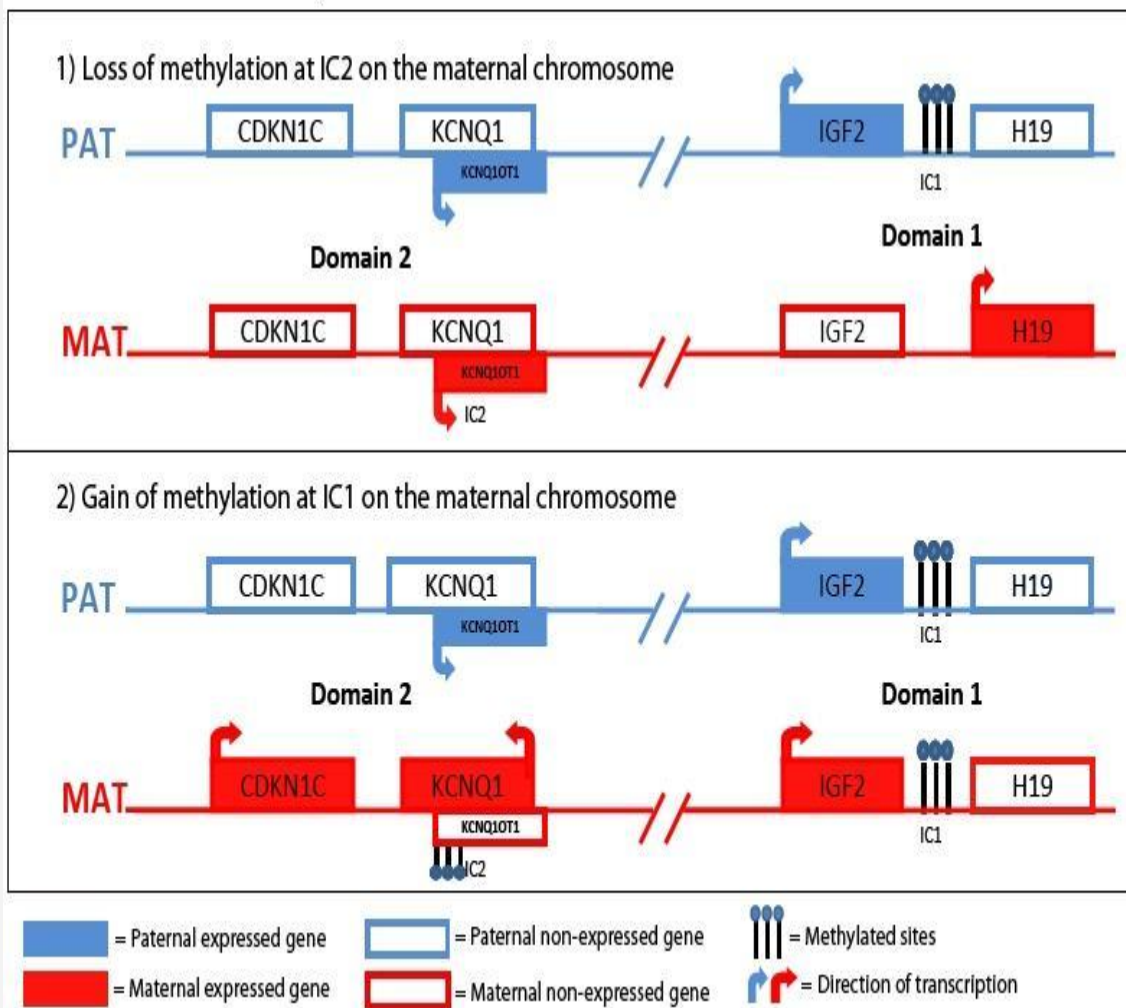
El síndrome de Silver-Russell (SSR) se caracteriza un retraso de crecimiento de origen prenatal, facies característica y asimetría de extremidades. La etiología, aunque desconocida, es probablemente heterogénea. Se suele afectar más el peso que la talla, con la presencia de escaso tejido graso subcutáneo. La maduración ósea se retrasa, acorde con la estatura baja. El cierre de la fontanela anterior puede ser tardío. El cráneo tiene un volumen normal lo que puede contrastar con el resto del cuerpo, confiriendo un aspecto pseudohidrocefálico. La frente es ancha lo que contrasta con una cara pequeña y triangular con la barbilla puntiaguda; la boca es amplia con labios finos y con las comisuras hacia abajo y los ojos son grandes con escleras azuladas. Se observa una asimetría lateral y parcial de extremidades que no es progresiva en el 60% a 80% de los casos. También es común la braquidactilia y/o clinodactilia del quinto dedo de las manos. Los pacientes suelen tener algún retraso en la adquisición de habilidades motoras y, en algún caso, retraso mental leve. Las dos causas genéticas más frecuentes de SSR son alteraciones en el proceso de impronta génica en la región 11p15.5 y la disomía uniparental del cromosoma 7. En un 30-50% de los pacientes, la patología es debida a defectos en los mecanismos de impronta génica de la región cromosómica 11p15.5, que contiene genes que juegan un papel clave en el crecimiento fetal y placentario. Algunos de los genes improntados que se encuentran en esta región son H19 (expresión materna), LIT1 (expresión paterna), IGF2 (expresión paterna), and CDKN1C (expresión materna). La región crítica incluye dos dominios: centro de impronta 1 que regula la expresión de IGF2 y H19 y el centro de impronta 2 que regula la expresión de CDKN1C, KCNQ10T1, and KCNQ1. En un 40% de los pacientes con SSR se detecta hipometilación del centro de impronta 1 en el cromosoma paterno, lo cual implica expresión bialélica de H19 y ausencia de expresión de IGF2. Cerca de un 10% de los casos presentan disomía uniparental materna en el cromosoma 7. En un pequeño porcentaje de casos se han detectado duplicaciones en 11p15.5, trisomía 7 en mosaico, deleciones en el brazo largo del cromosoma 7 y duplicaciones en 7p11.2-p12. La mayor parte de los casos son esporádicos con ambos progenitores no afectados, siendo el riesgo de recurrencia similar al de la población general. Por ello, el diagnóstico prenatal sólo estaría indicado en aquellos casos en los que existe un crecimiento intrauterino retardado y otras anomalías compatibles con el síndrome. También, se han descrito alteraciones en el patrón de metilación en 14q32 (UPD14) en pacientes con displasia torácica y retraso mental.



A) Diagram of the normal 11p15 imprinting cluster

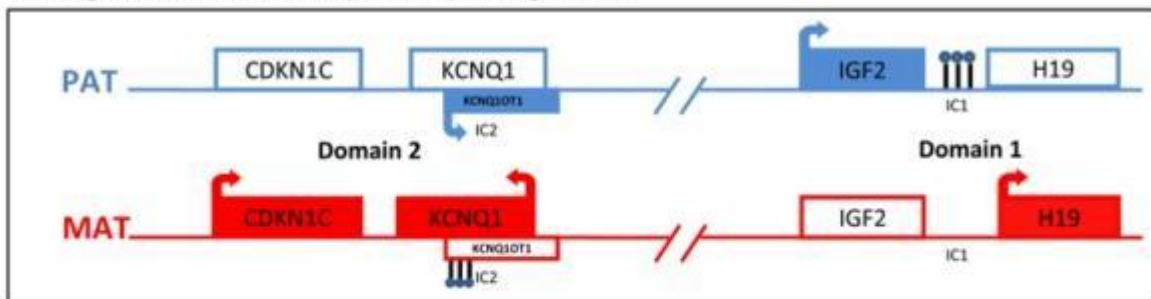


B) Diagrams of the 11p15 imprinting cluster illustrating two molecular mechanisms underlying Beckwith-Wiedemann syndrome

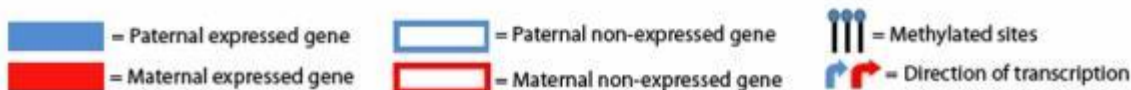
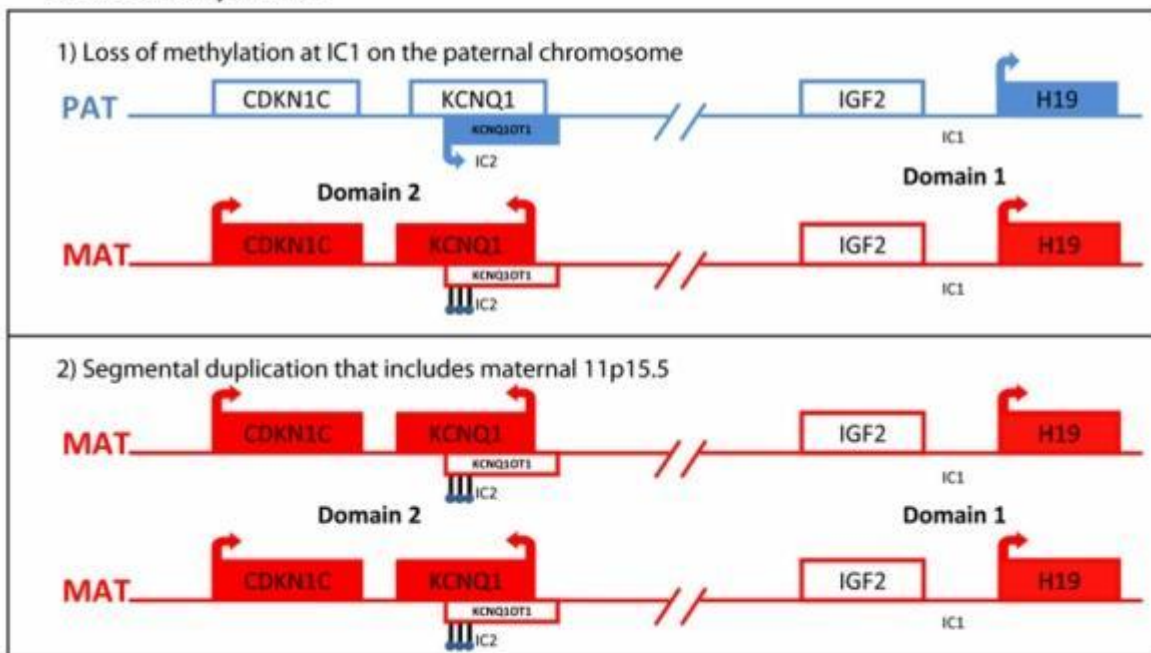




A) Diagram of the normal 11p15.5 imprinting cluster



B) Diagrams of the 11p15.5 imprinting cluster illustrating two molecular mechanisms underlying Russell-Silver syndrome



DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Test de metilación 11p15.5

Test de metilación mediante MS-MLPA para la detección de anomalías (metilación y análisis de dosis) en el IC1 e IC2 de 11p15.5

En el caso del SSR y si el resultado es negativo con el test 11p 15.5, se realiza un segundo test MS MLPA para detección de disomía y 14 y alteraciones multilocus.

Análisis de disomía uniparental 11p15.5 y cromosoma 7

Análisis con marcadores microsatélites de la región cromosómica 11p15.5 y 7q31 para la detección de disomía uniparental. Para el análisis con marcadores microsatélites es necesario obtener muestra de los progenitores

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica (sólo análisis de fragmentos, no test de metilación) o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo (hipometilación, hipermetilación, disomía, test de metilación anómalo) es confirmativo de sospecha diagnóstica. En este caso es recomendable ofertar asesoramiento genético a la pareja.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluye la sospecha clínica.

SSR

Un resultado negativo MS-MLPA para la región 11p15.5 no excluye la existencia de mosaicismos de baja frecuencia (limitaciones de la metodología).

Sería recomendable la realización de un test MS-MLPA para detección de disomías UPD7 y UPD14.

SBW

Un resultado negativo MS-MLPA para la región 11p15.5, no excluye la existencia de mosaicismos de baja frecuencia (limitaciones de la metodología). Sería recomendable la secuenciación del gen CDKN1C, especialmente en aquellos pacientes con historial familiar, paladar hendido o anomalías de la pared abdominal.

Aproximadamente, en un 30 de los pacientes con un fenotipo clínico compatible con SBW no se detecta la alteración molecular.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Abu-Amero S, Wakeling EL, Preece M, Whittaker J, Stanier P, Moore GE. Epigenetic signatures of Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2010;47:150-54.

2-Bernard LE, Penaherrera MS, Van Allen MI, Wang MS, Yong SL, Gareis F, Langlois S, Robinson WP. Clinical and molecular findings in two patients with Russell-Silver syndrome and UPD7: comparison with non-UPD7 cases. Am J Med Genet. 1999;87:230-6.

3-Binder G, Seidel AK, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, Eggermann T, Ranke MB. The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1402-7.

4- Eggermann T, Begemann M, Binder G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:19- *Eggermann y co.*. "EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndrome". [Eur J Hum Genet.](#) 2016 May 11

GM54,GM-64, GM-65

SÍNDROME CATCH-22, SÍNDROME WARG, SÍNDROME WILLIAMS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las microdeleciones consisten en la pérdida de material cromosómico, que comprende, en la mayoría de los casos entre 1 a 3 millones de pares de bases de DNA, y no pueden ser detectadas por análisis cromosómico convencional. Las microdeleciones generalmente resultan en la pérdida simultánea de un bloque de genes contiguos que explicaría los fenotipos complejos observados en estos síndromes.

Síndrome CATCH22: Velocardiofacial- diGeorge

Los síndromes de DiGeorge (DG), velo-cardio-facial (VCF) y otros no sólo muestran una gran variedad de manifestaciones clínicas, sino que muchas son comunes entre ellos, por lo que se consideró que constituían un rango continuo de manifestación debido al efecto de genes contiguos. Estos síndromes pueden incluir cardiopatía congénita, glándulas paratiroides y timo aplásicos o hipoplásicos, fisura palatina y una facies dismórfica peculiar. Las malformaciones cardíacas incluyen interrupción del arco aórtico, truncus arteriosus o tetralogía de Fallot, pero se observan también otras cardiopatías asociadas. La enfermedad normalmente lleva a un retraso psicomotor leve, con un riesgo del 50% de retraso mental. El diagnóstico precoz es muy importante para detectar pronto los problemas de aparición tardía asociados: déficits auditivos, hipocalcemia, trombocitopenia, hipotiroidismo, complicaciones neurológicas e, incluso, trastornos psicóticos.

Muchos de los pacientes tienen una microdelección del cromosoma 22 que es una de las más frecuentes en los seres humanos, ya que se ha estimado su frecuencia en 1 de entre 4.000-6.000 niños nacidos vivos. Sin embargo, estas cifras son aproximadas, ya que la variabilidad en su expresión clínica es tan grande (se han descrito más de 180 defectos distintos en los pacientes con estos síndromes), que pueden pasar desapercibidos. Dentro de los casos descritos existen desde aquellos que sólo presentan paladar fisurado o una cardiopatía tipo comunicación interventricular (CIV), hasta otros que manifiestan todos los defectos descritos más arriba.

Aunque la pérdida en 22q11.2 que produce los síndromes de DG y VCF es generalmente esporádica (93%), en aproximadamente, un 7% de los casos el síndrome se transmite con un patrón autosómico dominante. En alguno de estos casos heredados se ha observado que uno de los padres puede tener la microdelección 22q11.2 en un cromosoma del par 22, y una microduplicación 22q11.2 en el otro. En estos casos hay un riesgo incrementado de recurrencia en futuros hijos y es recomendable la realización de un diagnóstico prenatal. El diagnóstico prenatal también estaría indicado en embarazos sin historia familiar, pero con hallazgos ecográficos compatibles.

Síndrome WAGR

WAGR es un acrónimo para el síndrome de tumor de Wilms-Aniridia-anomalías Genitourinarias-Retraso mental. El tumor de Wilms o nefroblastoma es el tumor renal más frecuente en la infancia, significando de un 6 a un 8% de los cánceres pediátricos. Aproximadamente un 1% de estos tumores se asocian con aniridia.

La prevalencia del síndrome de WAGR es inferior a 1 de cada 100.000 nacimientos. El WAGR se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de Wilms, lo cual puede ocurrir a cualquier edad, con una aniridia total o parcial con posible glaucoma o catarata, trastornos genitourinarios que pueden ir de ambigüedad sexual a ectopia testicular, y diversos grados de déficit intelectual.

El síndrome es debido a una microdelección en la región 11p13 del cromosoma 11, y es uno de los síndromes mejor estudiados dentro de los que implican a genes contiguos (trastornos de herencia mendeliana provocados por deleciones de genes adyacentes en un cromosoma). La región delecionada incluye los genes WT1 y PAX6, de modo

que la aniridia se asocia a la haploinsuficiencia de PAX6 y los otros rasgos fenotípicos son causados, probablemente, por la ausencia parcial del gen WT1.

La microdelección 11p13 suele ser de *novo* en la mayoría de los casos, pero puede ser consecuencia de que alguno de los progenitores es portador de una translocación equilibrada. En ausencia de anomalías genéticas en los progenitores, el riesgo de que aparezca el síndrome de WAGR en los embarazos subsecuentes no es mayor que el de la población general. En caso de los padres sean portadores de translocaciones se puede realizar un diagnóstico prenatal.

Síndrome de Williams_Beuren

El síndrome de Williams-Beuren (BWS) es una enfermedad genética rara caracterizada por un trastorno del desarrollo que asocia una malformación cardíaca (con frecuencia la estenosis valvular supraaórtica, SVAS) en el 75 % de los casos, con retraso psicomotor, con una dismorfia facial característica y un perfil cognitivo y conductual específico. La incidencia de las formas típicas es de 1 por cada 20.000 nacimientos; sin embargo, existen formas parciales de incidencia desconocida. Los niños afectados muestran un comportamiento hipersocial e interaccionan bien con otras personas. Tienen una sensibilidad especial a los ruidos y buenas habilidades musicales.

El síndrome de Williams está causado, en un 99% de los casos, por una microdelección en la región cromosómica 7q11.23. y su incidencia se estima en 1/20.000. Esta microdelección (la más frecuente de 1.6Mb), que generalmente se produce de forma esporádica, se traduce en la pérdida de muchos genes, al menos 17. Entre estos, se encuentra el gen de la elastina cuya pérdida produciría la estenosis valvular aórtica.

El síndrome se transmite siguiendo un patrón autosómico dominante; aunque muchos casos son *de novo*, estando los padres no afectados. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que en aproximadamente, un 25-30% de los casos alguno de los progenitores sanos es portador de una inversión en el cromosoma 7, que incluye la zona del BWS. Un 6% de la población general es portadora de esta inversión.

El diagnóstico prenatal es posible, y debe ofertarse a familias con alto riesgo (transmisión dominante). Además, es recomendable en parejas sanas que han tenido un hijo con el síndrome, ya que el riesgo de recurrencia es alto debido a la posibilidad de existencia de mosaicismo germinal o de que alguno de ellos sea portador de la inversión del cromosoma.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Síndrome Catch 22

Análisis mediante MLPA utilizando la salsa P245 (MRC Holland). Estudios complementarios con marcadores microsatélites de la región cromosómica 22q11 para la detección de microdeleciones y disomía uniparental. Para el análisis con marcadores microsatélites es necesario obtener muestra de los progenitores

Síndrome Williams-Beuren

Análisis mediante MLPA utilizando la salsa P245 (MRC Holland). Estudios complementarios con marcadores microsatélites de la región cromosómica 7q11 para la detección de microdeleciones y disomía uniparental. Para el análisis con marcadores microsatélites es necesario obtener muestra de los progenitores

Síndrome WARG

Análisis con marcadores microsatélites de la región cromosómica 11p13 para la detección de microdeleciones y disomía uniparental. Para el análisis con marcadores microsatélites es necesario obtener muestra de los progenitores

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: Ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo (presencia de microdelección 22q11 o 7q11 o 11p13) es confirmativo de sospecha diagnóstica. Se recomienda ofertar asesoramiento genético a la pareja incluyendo la posibilidad de realización de diagnóstico prenatal en futuros embarazos.

Resultado negativo

Síndrome Catch22

Un resultado negativo (no delección 22q11) no excluye la sospecha clínica, ya que, aproximadamente, un 5% de los pacientes no son portadores de ésta. Se han descrito pacientes con el síndrome portadores de mutaciones puntuales en el gen *TBX1*, localizado en la región 22q11. Alternativamente, sería recomendable valorar otras posibilidades diagnósticas que comparten rasgos fenotípicos con el síndrome de microdelección 22q11.

Síndrome WAGR

Un resultado negativo (no delección 11p13) no excluye la sospecha clínica, ya que en algunos casos se han descrito pacientes con delección en otras regiones cromosómicas (11p12-p12 en pacientes con WAGR y obesidad).

Síndrome Williams_Beuren

Un resultado negativo (no delección 7q11) no excluye la sospecha clínica ya que, aproximadamente, un 1% de los pacientes con el síndrome no son portadores de la microdelección. Alternativamente, sería recomendable valorar otras posibilidades diagnósticas que comparten rasgos fenotípicos con el BWS.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Wulfsberg EA, Leana-Cox J, Neri G. What's in a name? Chromosome 22q abnormalities and the DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomalies face syndromes. *Am J Med Genet.* 1996;65:317-9.

2-Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362:1366-73.

3-Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava D. A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science.* 1999;283:1158-61.

4-Yan W, Jacobsen LK, Krasnewich DM, Guan XY, Lenane MC, Paul SP, Dalwadi HN, Zhang H, Long RT, Kumra S, Martin BM, Scambler PJ, Trent JM, Sidransky E, Ginns EI, Rapoport JL. Chromosome 22q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and "multidimensionally impaired". *Am J Med Genet.* 1998;81:41-3.

5-Bayes M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Perez Jurado LA. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet.* 2003;73:131–51. []

6-Cassidy SB, Morris CA. Behavioral phenotypes in genetic syndromes: genetic clues to human behavior. *Adv Pediatr.* 2002;49:59–86. []

7-Del Campo M, Antonell A, Magano LF, Munoz FJ, Flores R, Bayes M, Perez Jurado LA. Hemizyosity at the NCF1 gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet.* 2006;78:533–42.

8-Anderson, S. R., Geertinger, P., Larsen, H.-W., Mikkelsen, M., Parving, A., Vestermark, S., Warburg, M. Aniridia, cataract and gonadoblastoma in a mentally retarded girl with deletion of chromosome 11: a clinicopathological case report. *Ophthalmologica* 176: 171-177, 1978.

9-Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005;116:984–8.

10-Haber DA. Wilms tumor. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. Chap 38. New York, NY: McGraw-Hill. (www.ommbid.com)

GM-55

SÍNDROME DE BRUGADA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El Síndrome de Brugada (SB) es una arritmia cardíaca caracterizada por la presencia en el electrocardiograma (ECG) de un bloqueo de la rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas en ausencia de cardiopatía estructural. En muchos casos, es difícil diferenciar el SB de otras arritmias, aunque puede ser “desenmascarado” por bloqueadores de los canales de sodio. El SB conlleva un riesgo elevado de muerte súbita (MS). Puede diagnosticarse desde los pocos días hasta la edad adulta, con una edad media de MS alrededor de los 40 años.

Muchos pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad, que se transmite con un patrón autosómico y dominante. El 25% de los pacientes tienen mutaciones en el gen *SCN5A*, que codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco. Se han descrito más de 100 mutaciones en *SCN5A* en pacientes con SB, aunque también en algunos con síndrome de QT largo tipo III (LQT3), con síndrome de Lev-Lenegre, y fibrilación auricular. Todas estas mutaciones se traducirían en la pérdida de la función del canal de sodio. Está por determinar el porcentaje de casos sin mutaciones en *SCN5A* que tendrían alguna mutación en otros genes.

El estudio genético es confirmativo de sospecha clínica y electrocardiográfica de SB. Una vez identificada la mutación es posible la realización de diagnósticos presintomáticos y prenatales.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados al Síndrome de Brugada, ver detalles en el Anexo I. La tecnología utilizada serán chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevarán a cabo mediante el Software Ion Reporter. (**Anexo 4 Panel Cardiovascular**)

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: Electrocardiograma compatible con SB. En caso de que no haya antecedentes familiares, realizar ECG a padre y madre (si están disponibles) para excluir arritmias.

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en los exones analizados confirmaría la sospecha clínica de SB. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticas y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. La realización de pruebas presintomáticas, sería recomendable, incluso en menores de edad, ya que un diagnóstico precoz podría reducir la morbilidad y mortalidad de la patología.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluiría el diagnóstico de SB, ya que el paciente podría ser portador de una mutación en alguna de las regiones no estudiadas del gen *SCN5A* (intrónica interna, promotor, delección de uno o varios exones) o en otro gen relacionado con el SB. De hecho, no más del 25% de los pacientes con ECG característico de SB tendrían mutaciones en *SCN5A*.

TIEMPO DE RESPUESTA

60-120 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Campuzano O, Brugada R, Iglesias A. Genetics of Brugada syndrome. Curr Opin Cardiol. 2010 May;25(3):210-5.
- 2- García-Castro M, García C, Reguero JR, Miar A, Rubín JM, Alvarez V, Morís C, Coto E. The spectrum of *SCN5A* gene mutations in Spanish Brugada syndrome patients. Rev Esp Cardiol. 2010 Jul;63(7):856-9.
- 3- Lippi G, Montagnana M, Meschi T, Comelli I, Cervellin G. Genetic and clinical aspects of Brugada syndrome: an update. Adv Clin Chem. 2012;56:197-208.
- 4-Sarkozy A, Paparella G, Boussy T, Casado-Arroyo R, Yazaki Y, Chierchia GB, De Asmundis C, Bayrak F, Namdar M, Richter S, Brugada J, Brugada P. The usefulness of the consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome. Int J Cardiol. 2012 Jul 15.

GM-56

SÍNDROME DE GENES CONTIGUOS: ESCLEROSIS TUBEROSA + POLIQUISTOSIS RENAL

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El síndrome de genes contiguos poliquistosis renal + esclerosis tuberosa está causado por una delección en el cromosoma 16 que implica a los genes *PKD1* y *TSC2*. Clínicamente, los pacientes tienen esclerosis tuberosa y una forma grave de poliquistosis renal de presentación precoz. El patrón de transmisión es autosómico dominante y es posible la realización de diagnósticos prenatales.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Estudio mediante MLPA. Detección de delección *TSC2*-*PKD1* y reordenamientos génicos en el gen *TSC2*. Extracción de ADN.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: Ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo es confirmativo de sospecha diagnóstica. El riesgo de transmisión es de un 50.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluye la sospecha clínica, ya que con la metodología empleada no se podrían descartar otros eventos mutacionales que impliquen a ambos genes y que den lugar al fenotipo esclerosis tuberosa+poliquistosis renal.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Yadaden T, Molinié V, Ples R, Lazure T, Benoît G, Yonneau L, Ferlicot S.[TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. Report of two cases]. Ann Pathol. 2007Apr;27(2):136-40. French.
- 2: Culty T, Molinie V, Lebre T, Savareux L, Souid M, Delahousse M, Botto H.TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome in an adult. Minerva Urol Nefrol. 2006Dec;58(4):351-4.
- 3: Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. Am J Surg Pathol. 2002.Feb;26(2):198-205.

GM-62

SÍNDROME QT LARGO

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El Síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad cardíaca caracterizada por intervalos QT prolongados en los electrocardiogramas (ECG). Los episodios de síncope, arritmias ventriculares y muerte súbita (MS) son frecuentes en los pacientes con SQTL. Estos eventos cardíacos, en la mayoría de los pacientes se producen a edad temprana y en aproximadamente el 12% de los pacientes la MS es la primera manifestación. El SQTL es frecuentemente familiar con una herencia autosómica dominante (la enfermedad de Romano-Ward) o, menos frecuentemente, una herencia recesiva (el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen). Hasta la fecha, hay más de doce genes implicados en el SQTL dominante, aunque más de la mitad de los casos/familias tienen mutaciones en el KCNQ1 o KCNH2. En algunos casos hay mutaciones en SCN5A, característico del SB.

Las mutaciones en KCNQ1 y KCNH2, que codifican canales de potasio, dan los SQTL de tipos 1 y 2, respectivamente, mientras que las mutaciones en el gen del canal de sodio SCN5A se asocian al SQTL de tipo 3. LQT3 representa aproximadamente 7% de los casos con SQTL hereditaria. El SQTL es clínicamente heterogéneo, y esto se explica en parte por la existencia de varios genes mutados. Sin embargo, esta heterogeneidad se observa con frecuencia entre los portadores de la misma mutación, e incluso en pacientes de la misma familia. Algunas manifestaciones pueden apuntar hacia uno u otro gen: casi todos los pacientes con SQTL 1 desarrollan síncope tras aumento de la estimulación del nervio simpático (estrés físico o psicológico), mientras los de tipo 3 los síntomas se producen durante los períodos de descanso, a menudo mientras durmen. En el 12% de todos los pacientes con SQTL la muerte súbita cardíaca es la única manifestación clínica de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a los distintos tipos de síndrome de QT largo: Ver los detalles en el Anexo I. La tecnología utilizada serán chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM o S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevarán a cabo mediante el Software Ion Reporter. (**Anexo 4 Panel Cardiovascular**)

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: Electrocardiograma compatible con SQTL. En caso de que no haya antecedentes familiares, realizar ECG a padre y madre (si están disponibles) para excluir arritmias.

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

Es importante indicar si existen antecedentes familiares de arritmias y/o MS, o si se trata de una persona de una familia en la que ya se ha identificado una mutación
La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

La identificación de una mutación en los genes asociados confirma la sospecha diagnóstica. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. La realización de tests presintomáticos, sería recomendable, incluso en menores de edad, ya que un diagnóstico precoz podría reducir la morbilidad y mortalidad de la

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluiría el diagnóstico de S. QT largo, ya que el paciente podría ser portador de una mutación en alguna región no analizada (intrínica interna, promotor), de reordenamientos génicos en heterocigosis o de mutaciones en otros genes. Entre estos, se encontraría el gen *SCN5A* (QT1 tipo 3), cuyo estudio podría abordarse en caso de que persista una fuerte sospecha clínica/electrocardiográfica de SQTL y/o antecedentes familiares de arritmia tipo SQTL y/o MS.

TIEMPO DE RESPUESTA

45-120 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1- Andrsova I, Novotny T, Kadlecova J, Bittnerova A, Vit P, Florianova A, Sisakova M, Gaillyova R, Manouskova L, Spinar J. Clinical characteristics of 30 Czech families with long QT syndrome and KCNQ1 and KCNH2 gene mutations: importance of exercise testing. J Electrocardiol. 2012 Jun 22.

2- Olesen MS, Yuan L, Liang B, Holst AG, Nielsen N, Nielsen JB, Hedley PL, Christiansen M, Olesen SP, Haunsø S, Schmitt N, Jespersen T, Svendsen JH. High Prevalence of Long QT Syndrome Associated SCN5A Variants in Patients with Early-Onset Lone Atrial Fibrillation. Circ Cardiovasc Genet. 2012 Jun 8.

3- Barsheshet A, Brenyo A, Moss AJ, Goldenberg I. Genetics of sudden cardiac death. Curr Cardiol Rep. 2011 Oct;13(5):364-76.

4- Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. Circ Res. 2011 Jun 24;109(1):97-109.

GM-66

SÍNDROME X-FRÁGIL

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El síndrome X frágil I (SXF) es el síndrome genético más frecuentemente asociado a retraso mental y una de las formas mejor caracterizadas del espectro autista. Afecta principalmente a varones que presentan un fenotipo característico y es transmitido por mujeres. Su nombre se debe a un estrechamiento del extremo distal del cromosoma X (Xq27.3) que aparecía en el cariotipo de los individuos afectados, y que se denominó "sitio frágil". La prevalencia oscila entre 1:4.000 y 1:6.000.

La característica clínica fundamental del SXF es el retraso mental, que en los varones afectados es de grado moderado-severo, mientras que en las mujeres es más leve. Otros rasgos característicos de los varones XF es la cara alargada con frente amplia y mentón prominente, orejas grandes y despegadas, hiperlaxitud articular (con movilidad aumentada sobretodo en articulaciones pequeñas) y testículos grandes (macroorquidismo) tras la pubertad. En el caso de las mujeres afectadas (mutación completa), los hallazgos clínicos son retraso mental ligero-moderado y anomalías faciales, aunque éstas aparecen con menor frecuencia y son más leves, que en el caso de los varones.

Recientemente, se han descrito dos subfenotipos de aparición tardía relacionados con el SXF. El síndrome temblor-ataxia (FXTAS), que aparece, fundamentalmente, en varones con premutación (PM) entre los 50 y 60 años, es un trastorno neurológico multisistémico con temblor intencional y ataxia. La incidencia de este cuadro clínico es de un 20% en varones con PM (prevalencia 1/3.000). También, puede aparecer en mujeres con premutación, pero no suele ser tan frecuente.

El otro subfenotipo relacionado con el SXF afecta a mujeres premutadas y es el fallo ovárico prematuro (FXPOI), que tiene como consecuencia una menopausia precoz, generalmente antes de los 40 años. Se ha observado que del 16-20% de las mujeres con PM presentan FOP, un porcentaje bastante superior al de la población general (1%).

Base genética del Síndrome X-frágil

El síndrome X-frágil es debido a la expansión de un triplete de nucleótidos CGG en la región promotora del gen *FMR1*. En los individuos normales el número de repeticiones oscila entre 6-54 repeticiones y los individuos afectados tienen alelos con más de 200 repeticiones (mutación completa) y una inactivación del gen *FMR1* por metilación. Los alelos entre 45 y 54 repeticiones se denominan intermedios o de zona gris, ya que tienen un riesgo (14%) de expandir a premutación en la generación siguiente cuando son transmitidos vía materna. En los individuos portadores de alelos premutados (55-200 repeticiones) no suele haber metilación y este tipo de alelo no está asociado al desarrollo del SXF. Sin embargo, son alelos inestables que puede sufrir expansión durante la ovogénesis y dar lugar a una mutación completa, por lo que las hembras con este tamaño de triplete tienen un elevado riesgo de tener hijos con el síndrome. Entre un 20-40% de los individuos con SXF son mosaicos y producen una cierta cantidad de FMRP (gen *FMR1* no metilado).

El 99% de los pacientes son portadores de la mutación completa en el gen *FMR1*, pero se han descrito algunos casos de SXF debidos a mutaciones puntuales o deleciones completas o parciales del gen *FMR1*.

Tipos de alelos CGG en el gen *FMR1*.

Alelo	Número de tripletes	Estado de metilación	Fenotipo clínico	
			Hombre	Mujer
Premutado	~55-200	No metilado	Riesgo de S. temblor-ataxia	Riesgo de S. temblor-ataxia y fallo ovárico precoz
Mutación completa	>200	Metilación completa	100% S. X-frágil	~50% con retraso mental ~50% no retraso mental
Mosaicismo	Premutación / Mutación completa	No metilado en línea premutada / Metilado en línea de mutación completa	Prácticamente el 100% con retraso mental; menor grado que varones con mutación completa	Gran variabilidad fenotípica (normales a diferentes grados de retraso)
Mosaicismo de metilación	>200	Línea con metilación completa y otras parcialmente metiladas		
Mutación completa no metilada	>200	No metilación	Casi todo cierto grado de retraso.	

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Análisis mediante PCR sobre ADN genómico y determinación del tamaño del triplete CGG en el gen *FMR1* utilizando el Kit GC-Rich (Roche Diagnostic).

En pacientes varones en los que no se observa amplificación o con alelos fuera del rango normal (más de 45 repeticiones) y en hembras en las que se observa un único alelo, se realiza una TP-PCR para la detección de alelos con mutación completa o premutación.

Casos dudosos confirmación con PCR larga (Kit Expand Long Template, Roche), posterior transferencia a membrana de nylon e hibridación con un oligonucleótido (CGG)₅ marcado con digoxigenina.

Rango normal: 5-44 repeticiones
Rango intermedio: 45-54 repeticiones
Rango premutado: 55-200 repeticiones
Mutación completa: > 200 repeticiones

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Síndrome X- frágil

La presencia de un alelo con mutación completa confirma la sospecha clínica de SXF y es aconsejable realizar un estudio molecular de los progenitores, así como proporcionar asesoramiento genético a éstos y a otros miembros de la familia materna. La madre será una portadora sana de alelos premutados y tendría un riesgo del 50% de transmitir una premutación o una mutación completa en cada embarazo. El riesgo de tener un descendiente afectado (mutación completa) oscila entre 7-50% para hijos varones y entre 3,5-25% para hijas. El diagnóstico prenatal es posible sobre ADN fetal procedente de células obtenidas por amniocentesis o por biopsia de vellosidades coriales. Las hembras portadoras de alelos premutados tienen un elevado riesgo de desarrollar fallo ovárico precoz.

A los varones con premutación se les considera "varones transmisores normales", ya que sus hijas heredarán la condición de portadoras (no afectadas). Ninguna de las hijas presentara retraso mental, sin embargo, la/os hija/os de éstas tendran riesgo de padecer SXF. Además, en estos individuos existe un riesgo de padecer síndrome temblor-ataxia al sobrepasar los 50 años.

Síndrome temblor-ataxia

En pacientes con signos clínicos y neuroimagen compatible con S. temblor-ataxia, la presencia de un alelo con premutación (1-4% de los pacientes) confirma de forma definitiva el diagnóstico. Es recomendable proporcionar asesoramiento genético a estos individuos y su familia.

Fallo ovárico precoz.

Aproximadamente, un 13% de las pacientes con fallo ovárico precoz familiar y un 2-3% con fallo ovárico precoz esporádico son portadoras de alelos premutados. La presencia de un alelo premutado en pacientes con fallo ovárico precoz establecería la causa de la insuficiencia ovárica. Es recomendable proporcionar asesoramiento genético a estas pacientes y su familia.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluye el diagnóstico de SXF, ya que en, aproximadamente, un 1% de los pacientes la causa de la enfermedad es la presencia de mutaciones puntuales o deleciones en el gen FMR1, que no son detectadas con la metodología empleada. Sin embargo, también se deben considerar otras posibilidades diagnósticas que muestra solapamiento clínico con el SXF (S. de Sotos, FRAXE).

La ausencia de alelos premutados en un paciente con ataxia de inicio tardío excluye el diagnóstico de síndrome temblor-ataxia, pero no otras causas genéticas que dan lugar a fenotipos similares.

La ausencia de alelos premutados en una paciente con fallo ovárico precoz, no excluye la existencia de otras causas genéticas (anomalías citogenéticas) de la patología.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-40 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Biancalana V, Toft M, Le Ber I, Tison F, Scherrer E, Thibodeau S, Mandel JL, Brice A, Farrer MJ, Durr A. FMR1 premutations associated with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in multiple system atrophy. Arch Neurol. 2005;62:962-6.

2-Bussani C, Papi L, Sestini R, Baldinotti F, Bucciantini S, Bruni V, Scarselli G. Premature ovarian failure and fragile X premutation: a study on 45 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;112:189-91

3-de Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, van Rijn M, Halley DJ, Sandkuijl LA, Oostra BA, Tibben A, Niermeijer MF. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. Am J Hum Genet. 1997;61:660-7.

4- Jacquemont S, Birnbaum S, Redler S, Steinbach P, Biancalana V (2011) Clinical utility gene card for: fragile X mental retardation syndrome, fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and fragile X-associated primary ovarian insufficiency European Journal of Human Genetics (2011)

GM-68

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA FAMILIAR

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber, también llamada telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), es un trastorno de la angiogénesis que conduce a dilataciones arteriovenosas: telangiectasias cutáneo-mucosas hemorrágicas y cortocircuitos viscerales. Los signos clínicos principales incluyen: epistaxis crónica y anémica, en ocasiones en niños, y las telangiectasias cutáneo-mucosas, que aparecen en adultos y aumentan con la edad. Sin embargo, la enfermedad tiene una elevada variabilidad fenotípica entre familias, e incluso entre pacientes de la misma familia. Su prevalencia varía entre 1/5.000 y 1/8.000.

La enfermedad sigue un patrón de transmisión autosómico dominante y es debida, fundamentalmente, a mutaciones en los genes *ACVRL1* y *ENG*, implicados en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta). En pacientes con un fenotipo de THH y poliposis juvenil se pueden detectar mutaciones en un tercer gen, *SMAD4*. Sin embargo, se cree que hay al menos otros dos genes implicados en la patología. Las mutaciones en estos genes provocan una alteración de la homeostasis angiogénica vascular de los capilares, induciendo una neovascularización excesiva (telangiectasia y fístulas arteriovenosas sucesivas y progresivas).

La penetrancia es casi completa a los 50 años de edad y la identificación de una mutación en algunos de estos genes es confirmativa de sospecha clínica. El test genético está disponible y, en presencia de los signos clínicos característicos, incluyendo la afectación visceral, confirma el diagnóstico mediante la identificación de la mutación. El diagnóstico prenatal no está recomendado, excepto para los casos graves.

Aproximadamente, un 50% de los pacientes tienen mutaciones en el gen *ACVRL1* (*ALK1*) que codifica un receptor de superficie para ligandos de la familia del factor de crecimiento transformante (TGF).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN. Análisis mediante secuenciación automática de la región codificante del gen *ACVRL1* (*ALK1*).

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>).

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en los exones analizados confirmaría la sospecha clínica de THH. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. La realización de tests presintomáticos, sería recomendable, incluso en menores de edad, ya que un diagnóstico precoz podría reducir la morbilidad y mortalidad de la patología.

Resultado negativo

La ausencia de mutaciones en los exones analizados no descarta el diagnóstico de THH. En pacientes con enfermedad claramente definida, y antecedentes familiares se podría valorar la secuenciación del gen ENG. En pacientes sin antecedentes familiares y/o enfermedad no bien definida se debería valorar otras posibilidades diagnósticas antes de proceder al estudio genético.

TIEMPO DE RESPUESTA

45-90 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. J Med Genet. 2006;43:97-110.
- 2- Bayrak-Toydemir P, Mao R, Lewin S, McDonald J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis and management in the molecular era for clinicians. Genet Med. 2004;6:175-91.
- 3- Bossler AD, Richards J, George C, Godmilow L, Ganguly A. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. Hum Mutat. 2006;27:667-75
- 4- McDonald J, Damjanovick K, Millson A. et al. Molecular diagnosis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: findings in a series tested simultaneously by sequencing and deletion/duplication analysis. Clin Genet. 2011b;79

GM69

ANÁLISIS DE LA EXPANSIÓN C9ORF72

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La degeneración del lóbulo frontotemporal se corresponde con un síndrome caracterizado por una degeneración o atrofia cortical selectiva de los lóbulos frontales y de la parte anterior de los lóbulos temporales, causados por procesos neurodegenerativos. Epidemiológicamente la importancia de la DFT es más que notable, estimándose que constituye aproximadamente el 15% del total de demencias degenerativas primarias y entre el 10-20% de las demencias preseniles (<65 años). La presentación clínica es variable, pero generalmente incluye cambios en la conducta y trastornos afectivos, que a menudo se manifiestan como desinhibición, alteraciones de la higiene personal y/o de las relaciones sociales. El deterioro cognitivo aparece en fases más avanzadas. La edad de inicio de la enfermedad es muy variable (rango 35-87 años) y la duración oscila entre los 3 y 12 años.

Aproximadamente, un tercera parte de los pacientes con DFLT tienen historia familiar compatible con un patrón de herencia autosómico dominante, aunque la heredabilidad varía notablemente entre los diferentes subtipos clínicos. Las mutaciones en los genes *MAPT* y *GRN* y la expansión del triplete GGGGCC en el gen *C9ORF72* son la causa más frecuente de DFLT hereditario.

La expansión del triplete GGGGCC en el gen *C9ORF72* es frecuente en paciente con ELA+DLFT.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Gen *C9ORF72*

Fase I cribado: Amplificación mediante PCR para identificar individuos portadores de dos alelos dentro del rango normal

Fase II análisis de expansión: En todos aquellos individuos en que solo se visualice un único producto de amplificación (homoalélico o heteroalélico con dos alelos no resueltos) se realizará una TP_PCR. Para visualizar los alelos expandidos se realizará una electroforesis capilar

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de un alelo expandido en el gen *C9ORF72* confirmaría la sospecha clínica de DFLT o de ELA+DLFT. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticas y prenatales, siendo requisito para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan pruebas presintomáticas en menores de edad.

Resultado negativo

La ausencia de o de alelos expandidos en el gen *C9ORF72* no descarta el diagnóstico de DFT.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-30 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Rademakers R, Hutton M: The genetics of frontotemporal lobar degeneration. Curr Neurol Neurosci Rep. 2007 Sep;7(5):434-42.

2. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al: Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. Hum Molec Genet 2006 Oct 15, 15(20):2988-3001.

3-Rademakers R, Cruts M, van Broeckhoven C: The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. Hum Mutat 2004 Oct;24(4):277-295.

4-. Houlden H, Baker M, Adamson J, et al: Frequency of tau mutations in three series of non-Alzheimer's degenerative dementia. Ann Neurol 1999 Aug;46(2):243-248.

5-. Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P, Legallic S, Salachas F, Hannequin D, Decousus M, Lacomblez L, Guedj E, Golfier V, Camu W, Dubois B, Campion D, Meininger V, Brice A. French Clinical and Genetic Research Network on Frontotemporal Lobar Degeneration/Frontotemporal Lobar Degeneration with Motoneuron Disease.; TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. Ann Neurol. 2009;65:470-3

GM-70

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DISTROFÍA OCULOFARÍNGEA

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La distrofia muscular oculofaríngea (DMOF), es una enfermedad de herencia autosómica dominante, y siendo poco común se distingue entre la familia de las distrofias musculares. Se consideran entre las distrofias específicas de los adultos, ya que sus primeras manifestaciones aparecen en la cuarta o quinta décadas de la vida. Sus manifestaciones clínicas son caracterizadas por ptosis progresiva, que se puede acompañar de disfagia y debilidad de los músculos masticatorios, por lo que evoluciona a pérdida de peso por la dificultad alimenticia, así como debilidad de lenta progresión, particularmente en cuello y musculatura proximal de brazos.

Esta enfermedad se produce por una expansión anómala del triplete GCN en el primer exón del gen PABPN1, proteína exclusivamente intracelular (de alta expresión en el músculo) que colabora en la fijación de la cola de polialanina al ARN mensajero recién formado. Se han descrito casos excepcionales de mutaciones puntuales; se postula que esta proteína mutada sería resistente a la degradación normalizada, lo que favorecería, por lo tanto, el cúmulo de inclusiones musculares nucleares que alterarían el metabolismo normal del miocito hasta provocar su muerte.

La enfermedad sigue un patrón de transmisión autosómico dominante y se han descrito casos con alelos de 11 repeticiones con patrón recesivo. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN. Análisis mediante electroforesis capilar del triplete GCN en el exón 1 del gen *PABPN1*.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El hallazgo de un alelo con expansión patológica en el gen PABPN1 confirma el diagnóstico de distrofia oculofaríngea. El riesgo de transmisión de alelos patológicos es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos

presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

La ausencia de alelos patológicos descarta la sospecha clínica de distrofia oculofaríngea, pero no el de otras enfermedades neuromusculares que cursan con síntomas y/o signos similares.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-20 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chretien N, Tome FM, Lafreniere RG, Rommens JM, Uyama E, Nohira O, Blumen S, Korcyn AD, Heutink P, Mathieu J, Duranceau A, Codere F, Fardeau M, Rouleau GA, Korcyn AD. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1998;18:164-7.
2. Brais B, Bouchard JP, Gosselin F, Xie YG, Fardeau M, Tome FM, Rouleau GA. Using the full power of linkage analysis in 11 French Canadian families to fine map the oculopharyngeal muscular dystrophy gene. *Neuromuscul Disord.* 1997;7:S70-5.

GM-71

DISTROFIA MUSCULAR DUCHENNE/BECKER.

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular caracterizada por atrofia y debilidad musculares progresivas, como consecuencia de la degeneración de los músculos esqueléticos, lisos y cardíacos. La DMD afecta principalmente al sexo masculino, con una incidencia de 1 por cada 3.300 nacimientos de varones. Las mujeres son habitualmente asintomáticas, pero un porcentaje pequeño de mujeres portadoras presenta formas moderadas de la enfermedad. La enfermedad sigue un patrón de transmisión ligado al X y se debe a mutaciones en el gen *DMD*, que codifica la distrofina. En más de un 70% de los casos las mutaciones consisten en reorganizaciones génicas (deleciones/ duplicaciones parciales de exones).

El diagnóstico prenatal es posible en las familias en las que el diagnóstico ha sido confirmado por análisis molecular. El consejo genético es muy importante: la recurrencia es del 50% para las mujeres portadoras y el riesgo de que una mujer portadora tenga hijas portadoras es también del 50%.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN.

Detección de reordenamientos génicos mediante MLPA utilizando dos salsas que contienen sondas dirigidas contra los 79 exones del gen *DMD*.

Detección de variantes puntuales mediante NGS Panel de Miopatías (**Anexo 5 Panel de Miopatías**)

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo (delección o duplicación de uno o varios exones) confirma la sospecha clínica. En una familia con mutación caracterizada es posible la realización de tests genéticos para identificar hembras portadoras y también, tests genéticos prenatales. No se realizan tests de portadoras en menores de edad.

Resultado negativo

Un resultado negativo no descartaría el diagnóstico ya que en, aproximadamente, un 7% de los pacientes no se detectan alteraciones patogénicas mediante MLPA o secuenciación de la región codificante e intrónicas flanqueantes. Sin embargo, sería conveniente una reevaluación clínica y si procede, la realización de un estudio anatomopatológico.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables para MLPA

40-120 días laborables para NGS

BIBLIOGRAFÍA

1-Gatta V, Scarciolla O, Gaspari AR, Palka C, De Angelis MV, Di Muzio A, Guanciali-Franchi P, Calabrese G, Uncini A, Stuppia L. Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA). Hum Genet. 2005;117:92-8.

2-Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, Soltanzadeh P, Gappmaier E, Howard MT, Sampson JB, Mendell JR, Wall C, King WM, Pestronk A, Florence JM, Connolly AM, Mathews KD, Stephan CM, Laubenthal KS, Wong BL, Morehart PJ, Meyer A, Finkel RS, Bonnemann CG, Medne L, Day JW, Dalton JC, Margolis MK, Hinton VJ. Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. Hum Mutat. 2009;30:1657-66

GM-72

Sordera Neurosensorial. Detección de la mutación c.35delG en el gen GJB2.

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las mutaciones en el locus DFNB1, que contiene los genes *GJB2* y *GJB6*, son la causa más común de sordera no sindrómica autosómica recesiva. Su prevalencia en la población general es de, aproximadamente, 14:100.000. En el gen *GJB2*, que codifica la conexina 26, se han descrito más de 100 mutaciones. La mutación c.35delG es la más frecuente en pacientes caucásicos.

El patrón de transmisión es autosómico recesivo. Una vez caracterizadas las mutaciones es posible la realización de tests genéticos para detección de portadores y diagnóstico prenatal.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN. Amplificación mediante PCR. Secuenciación del fragmento amplificado

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Pacientes homocigotos

La detección en homocigosis de la mutación c.35delG confirmaría el diagnóstico de sordera neurosensorial autosómica recesiva DFNB1. Es posible la realización de test genéticos para detección de portadores y el diagnóstico genético prenatal.

Pacientes heterocigotos

En pacientes portadores heterocigotos de la mutación c.35delG sería recomendable realizar el estudio de toda la región codificante del gen GJB2 y de la delección de la región reguladora, que incluye parte del gen GJB6 ([delGJB6-D13S1830](#) and [delGJB6-D13S1854](#)). La identificación de una segunda mutación confirmaría la sospecha clínica. En caso de no encontrarse la segunda mutación, no sería posible descartar la existencia de otra mutación en regiones no analizadas del locus DFNB1

Resultado negativo

Ante un resultado negativo sería recomendable el estudio de toda la región codificante del gen GJB2. Además, se ha descrito que en 0.5% de los pacientes, no portadores de mutaciones en GJB2, son portadores de la delección de región reguladora *GJB2/gen GJB6*.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen M, Brondum-Nielsen K, Metspalu A, Oitmaa E, Pisano M, Fortina P, Zelante L, Estivill X. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. Eur J Hum Genet. 2000;8:19-23.

2-Lucotte G, Mercier G. Meta-analysis of GJB2 mutation 35delG frequencies in Europe. Genet Test. 2001;5:149-52.

GM-73

Distrofia miotónica tipo 2 (DM2)

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La miopatía miotónica proximal es una enfermedad multisistémica caracterizada por la asociación de debilidad de los músculos proximales con miotonía, manifestaciones cardíacas y cataratas. Se presenta normalmente durante la edad adulta (entre los 40 y los 50 años).

El patrón de transmisión es autosómico dominante y está causada por la expansión de una repetición CCTG en el intrón 1 del gen CNBP (3q21). Se ha descrito anticipación en algunas familias, pero no es un rasgo constante. Es posible la realización de diagnósticos presintomáticos y diagnósticos prenatales

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN. Amplificación mediante PCR y TP-PCR. Electroforesis capilar de los fragmentos amplificados.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de un alelo con expansión patológica confirma el diagnóstico de DM2. El riesgo de transmisión de alelos patológicos es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

Resultado negativo

La ausencia de alelos patológicos descarta la sospecha clínica de DM2, pero no el de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con síntomas y/o signos similares.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Liquori CL, Ricker K, Moseley ML et al: Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. Science 2001; 293: 864-867.

2-Day JW, Ricker K, Jacobsen JF et al: Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology 2003; 60: 657-664.

GM-74

Polineuropatía amiloide familiar. Gen TTR

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La polineuropatía amiloide familiar (FAP) o polineuropatía amiloide transtiretina (TTR) es una neuropatía progresiva sensitivo-motora autonómica que aparece en la edad adulta. La FAP es clínicamente heterogénea, y su presentación clínica depende del genotipo y del origen geográfico. Las primeras manifestaciones de la enfermedad son parestesia y dolor extremidades inferiores, trastornos gastrointestinales o pérdida de peso.

Las mutaciones en el gen TTR son las responsables de la patología que se transmite con un patrón autosómico dominante. Sin embargo, la penetrancia de las mutaciones es variable y, en muchos casos, está condicionada por el tipo de mutación, el área geográfica o el grupo étnico. Por ello, la confirmación diagnóstica se realiza tras la identificación de depósitos amiloides en biopsia de tejidos y detección de una mutación en el gen *TTR*.

El diagnóstico genético presintomático permitiría realizar diagnósticos precoces e instaurar tratamiento. NO está indicada la realización de diagnósticos prenatales.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN.

Casos índice – Análisis mediante NGS utilizando panel Neurología (**ver Anexo 3 Panel de Neurología**)

En estudios dirigidos (variante previamente identificada utilizaremos la secuenciación Sanger).

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

La identificación de una mutación en el gen TTR junto con los datos anatomopatológicos establecería el diagnóstico de polineuropatía amiloide familiar.

Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo.

Resultado negativo

Un resultado negativo excluye un diagnóstico de neuropatía TTR con una probabilidad de más del 99%. La metodología empleada no detecta reordenamientos génicos ni mutaciones en otras regiones del gen.

Un resultado negativo sugeriría explorar otras posibilidades diagnósticas.

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol. 2011;10:1086-9

2- Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol. 2005;62:1057-62.

GM- 81

Panel de miopatías (incluye distrofias musculares, miotonias congénitas, miopatías mitocondriales (genes nucleares), miopatías congénitas , miopatías metabólicas, miopatías miofibrilares)

INFORMACIÓN CLÍNICA -UTILIDAD

Dentro de las enfermedades musculares, aproximadamente, un 80% tiene una causa genética y se han caracterizado más de 150 genes implicados en su desarrollo. Muchas de ellas son enfermedades raras, y en, aproximadamente, un 50% de los casos la enfermedad debuta en la infancia-adolescencia.

El panel NGS (Next Generation Sequencing) incluye genes cuyas variantes patogénicas están asociadas a las distrofias musculares (Duchenne/Becker; cinturas y Emery Dreyfuss), miotonias congénitas, miopatías congénitas, distales, metabólicas y miofibrilares.

El diagnóstico prenatal o preimplantacional es posible en las familias en las que el diagnóstico ha sido confirmado por análisis molecular.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN. Análisis mediante NGS con Panel de Miopatías (**ver anexo 5 Panel de Miopatías**)

Estudio familiares (variante identificada en caso índice)- Secuenciación Sanger, MLPA

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genos estudiados confirma el diagnóstico clínico. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado. Dependiendo de la sensibilidad y especificidad clínica de cada una de las patologías podría ser recomendable la reevaluación clínica y/o la realización de pruebas complementarias.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Tian X(1), Liang WC(1), Feng Y(1), Wang J(1), Zhang VW(1), Chou CH(1), HuangNeurol Genet. Expanding genotype/phenotype of neuromuscular diseases by comprehensive target capture/NGS.2015 Aug 13;1(2):e14.
- 2- Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the2014 update. Acta Myol. 2014 May;33(1):1-12. Review.
- 3-Efthymiou S, Manole A, Houlden H. Next-generation sequencing in neuromuscular diseases. Curr Opin Neurol. 2016 Oct;29(5):527-36.
- 4- Vasli N, Laporte J. Impacts of massively parallel sequencing for geneticdiagnosis of neuromuscular disorders. Acta Neuropathol. 2013 Feb;125(2):173-85.doi: 10.1007/s00401-012-1072-7.

GM-82

Miocardiopatía Dilatada. Panel de genes NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD

La Miocardiopatía Dilatada (MCD) se caracteriza por un aumento del volumen de los ventrículos (principalmente el ventrículo izquierdo), asociado al adelgazamiento de la pared y el deterioro de la función sistólica, lo cual disminuye la capacidad de bombear sangre eficazmente. Alrededor de un 20-50% de los casos de MCD tienen un origen genético, habiéndose asociado múltiples genes a la patología, algunos de los cuales solapan con otras entidades cardíacas como la Miocardiopatía Hipertrófica, o la Miocardiopatía No Compactada. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y por lo tanto, la probabilidad de heredar la variante causal de la enfermedad es de un 50%.

1. Pacientes con diagnóstico de MCD:

-Con antecedentes familiares de MCD y/o Muerte Súbita, ó pacientes sin antecedentes constatados pero <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a la MCD.

2. Personas asintomáticas pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

3. No se estudiarán pacientes mayores de 60 años que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad (MCD y/o MS).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos las 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación se las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter (**Anexo 4 Panel de Cardiovascular**)

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genes estudiados confirma el diagnóstico de MCD. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Nat Rev Cardiol. 2013 Sep;10(9):531-47. doi: 10.1038/nrcardio.2013.105. Epub 2013 Jul 30. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. Hershberger RE1, Hedges DJ, Morales A.

2-Lakdawala NK1, Winterfield JR, Funke BH. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 Feb;6(1):228-37. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962050. Epub 2012 Sep 28. Dilated cardiomyopathy.

3-Tesson F1, Sai M, Uvaize MM, Nicolas H, Płoski R, Bilińska Z. Cardiol J. 2014;21(4):331-42. doi: 10.5603/CJ.a2014.0037. Epub 2014 May 20. Lamin A/C mutations in dilated cardiomyopathy.

4-Cho KW1, Lee J2, Kim Y1. Mol Cells. 2016 Oct;39(10):722-727. Epub 2016 Oct 31. Genetic Variations Leading to Familial Dilated Cardiomyopathy.

GM-83

Miocardopatía No Compactada (MNC). Panel de genes NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La Miocardopatía No Compactada (MNC) es una enfermedad clínicamente heterogénea, que se caracteriza por la presencia de importantes trabeculaciones en el miocardio. Está causada por variantes patológicas fundamentalmente en los genes que codifican las proteínas del sarcómero, y que se asocian a otros tipos de miocardiopatías (especialmente hipertrófica y dilatada). Sin embargo, también se han descrito genes específicamente relacionados con esta entidad cardíaca. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y por lo tanto, la probabilidad de heredar la variante causal de la enfermedad es de un 50%.

1. Pacientes con diagnóstico de MNC:

-Con antecedentes familiares de MNC y/o Muerte Súbita, ó pacientes sin antecedentes constatados pero <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a la MNC.

2. Personas asintomáticas pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

3. No se estudiarán pacientes mayores de 60 años que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad (MNC y/o MS).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos las 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter (**Anexo 4 Panel Cardiovascular**)

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genes estudiados confirma el diagnóstico de MNC. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, Phan A, Schwarz ER. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013 Oct;7(5):260-73. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review.

2-Towbin JA¹, Lorts A², Jefferies JL². Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):813-25.

3-Stacey RB¹, Caine AJ Jr, Hundley WG. Evaluation and management of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Feb;12(1):61-7.

4-Summers J¹, Mikolich B. Left ventricular noncompaction: a cardiomyopathy with distinct characteristics and risks. *J Cardiovasc Nurs*. 2014 Nov-Dec;29(6):535-43.

GM-84

Miocardopatía Arritmogénica (MCA). Panel de genes NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La MCA, también conocida como Miocardopatía o displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho (MAVD), es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por pérdida de miocardiocitos y su sustitución por tejido fibroso o fibroadiposo, que puede derivar en disfunción ventricular, y la aparición de arritmias malignas, insuficiencia cardíaca, y muerte súbita cardíaca. Frecuentemente presenta un patrón de herencia autosómico dominante, y está causada por variantes patogénicas en genes que codifican proteínas desmosómicas, y no desmosómicas, siendo los genes DSC2, DSG2, DSP, FLNC, JUP, PKP2, PLN, TMEM43, los más frecuentemente mutados, siendo de un 50% la probabilidad de heredar la variante causal.

1. Pacientes con diagnóstico de MCA:

-Con antecedentes familiares de MCA y/o Muerte Súbita, ó pacientes sin antecedentes constatados pero <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a la MCA.

2. Personas asintomáticas pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

3. No se estudiarán pacientes mayores de 60 años que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad (MCA y/o MS).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos las 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter (ver Anexo 4 Panel de Cardiovascular)

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genes estudiados confirma el diagnóstico de MCA. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Asimaki A¹, Kleber AG¹, Saffitz JE². Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2015 Nov;31(11):1313-24. doi: 10.1016/j.cjca.2015.04.012

2-Calkins H¹. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-three decades of progress. Circ J. 2015;79(5):901-13.

3-Campuzano O¹, Alcalde M, Alleque C, Iglesias A, García-Pavía P, Partemi S, Oliva A, Pascali VL, Berne P, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P, Brugada R. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Med Genet. 2013 May;50(5):280-

4-Pilichou K¹, Thiene G¹, Bauce B¹, Rigato I¹, Lazzarini E¹, Migliore F¹, Perazzolo Marra M¹, Rizzo S¹, Zorzi A¹, Daliento L¹, Corrado D¹, Basso C². Arrhythmogenic cardiomyopathy. Orphanet J Rare Dis. 2016 Apr 2;11:33..

GM-85

Síndromes Aórticos (TAAD-PANEL AORTAS). Panel de genes NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Los Síndromes Aórticos, entendiéndose por los mismos a un conjunto de enfermedades de causa genética asociadas a la presencia de aneurismas y disecciones de la aorta u otras ramas del árbol arterial, independientemente del origen fisiopatológico del mismo. Las enfermedades asociadas serían los síndromes genéticos **de Marfan, Ehlers-Danlos, Loays-Dietz y Shprintzen- Goldberg**, y los aneurismas de aorta torácica y disecciones aórticas familiares (TAAD). Todas ellas se heredan con patrón autosómico dominante, y por lo tanto, la probabilidad de heredar la variante es de un 50%. La penetrancia y expresividad dependen del tipo de síndrome y del gen afectado, al igual que la edad de inicio de la enfermedad, el grado de dilatación, y el lugar del árbol arterial donde se producen las manifestaciones.

1. Pacientes con diagnóstico de Síndrome Aórtico:

-Con antecedentes familiares de Síndromes aórticos y/o Muerte Súbita, ó pacientes sin antecedentes constatados pero <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a los Síndromes Aórticos:

2. Personas asintomáticas pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

3. No se estudiarán pacientes mayores de 60 años que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad (MCA y/o MS).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos las 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación se las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter.

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genes estudiados confirma el diagnóstico de Síndrome Aórtico. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Radke RM¹, Baumgartner H¹. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update.Heart. 2014 Sep;100(17):1382-91

2-Van Laer L¹, Dietz H, Loeys B. Loeys-Dietz syndrome.Adv Exp Med Biol. 2014;802:95-105.

3-Goldfinger JZ¹, Halperin JL¹, Marin ML², Stewart AS³, Eagle KA⁴, Fuster V⁵. Thoracic aortic aneurysm and dissection.J Am Coll Cardiol. 2014 Oct 21;64(16):1725-39..

4-Yadav S¹, Rawal G². Shprintzen-Goldberg syndrome: a rare disorder. *Pan Afr Med J*. 2016 Apr 25;23:227. eCollection 2016.

GM-86

Hipertensión Pulmonar (HTP). Panel de genes NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Paciente (caso índice) con Hipertensión pulmonar (HTP). La HTP es el aumento de la presión en las arterias pulmonares. Existen varios tipos de HTP, entre ellos la Hipertensión Pulmonar Idiopática, cuando se desconoce la causa de la misma, y la Hipertensión Pulmonar Hereditaria, cuando está causada por alteraciones genéticas heredables. La mayoría de los casos heredables están causados por variantes patogénicas en el gen BMPR2, con un patrón de herencia autosómico dominante. Sin embargo, se han descrito formas recesivas asociadas a variantes patogénicas en el gen EIF2AK4, relacionadas con HTP de tipo Venoso-oclusivo.

1. Pacientes con diagnóstico de HTP:

-Con antecedentes familiares de HTP, ó pacientes sin antecedentes constatados pero <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a la HTP

2. Personas asintomáticas pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

3. No se estudiarán pacientes mayores de 60 años que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad (HTP).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos las 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter (ver Anexo 4 Panel Cardiovascular)

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genos estudiados confirma el diagnóstico de HTP. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Matsubara H¹, Ogawa A². Treatment of idiopathic/hereditary pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol*. 2014 Oct;64(4):243-9.

2-Soubrier F¹, Chung WK², Machado R³, Grünig E⁴, Aldred M⁵, Geraci M⁶, Loyd JE⁷, Elliott CG⁸, Trembath RC⁹, Newman JH⁷, Humbert Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension.M¹⁰ *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62

3-Best DH¹, Austin ED, Chung WK, Elliott CG. Genetics of pulmonary hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2014 Nov;29(6):520-7.

4-Lai YC¹, Potoka KC¹, Champion HC¹, Mora AL¹, Gladwin Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome.MT² *Circ Res*. 2014 Jun 20;115(1):115-30.

GM-87

Miocardiopatía Restrictiva (MCR. Panel de genes NGS).

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La miocardiopatía restrictiva es una enfermedad cardíaca caracterizada por una incapacidad en el llenado de sangre del corazón, generalmente causada por la rigidez presente en el miocardio. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, con una elevada mortalidad, y en muchos casos requiriendo trasplante cardíaco. Desde el punto de vista genético, existen una serie de genes asociados a la enfermedad, la mayoría de ellos coincidentes con genes asociados a la Miocardiopatía Hipertrófica, aunque presenta algunos genes propios. Es la menos común de las Miocardiopatías Familiares, y presenta en su mayoría un patrón de herencia autosómico dominante, por lo que el riesgo de heredar la enfermedad es de un 50%.

1. Pacientes con diagnóstico de Miocardiopatía Restrictiva:

-Con antecedentes familiares de Miocardiopatía Restrictiva y/o Muerte Súbita, ó pacientes sin antecedentes constatados pero <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados a Miocardiopatía Restrictiva

2. Personas asintomáticas pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

3. No se estudiarán pacientes mayores de 60 años que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad (MCR y/o MS).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos las 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación se las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter (**ver anexo 4 Panel de Cardiovascular**)

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genes estudiados confirma el diagnóstico de Miocardiopatía Restrictiva. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Ploski R¹, Rydzanicz M¹, Ksiazczyk TM², Franaszczyk M³, Pollak A⁴, Kosinska J¹, Michalak E⁵, Stawinski P⁴, Ziolkowska L⁶, Bilinska ZT⁵, Werner B². Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy Am J Med Genet A. 2016 Dec;170(12):3241-3248

2-Sen-Chowdhry S¹, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of restrictive cardiomyopathy. Heart Fail Clin. 2010 Apr;6(2):179-86.

3-Teo LY¹, Moran RT², Tang WH³. Evolving Approaches to Genetic Evaluation of Specific Cardiomyopathies. Curr Heart Fail Rep. 2015 Dec;12(6):339-49.

4-Towbin JA¹. Inherited cardiomyopathies. Circ J. 2014;78(10):2347-56. Epub 2014 Sep 2.

GM-88

SINDROMES DE MICRODELECCIÓN/MICRODUPLICACIÓN (incluye, entre otros, síndrome de Williams y CACTH-22)

Los síndromes de microdelección/microduplicación, que afectan a entre un 1-3% de la población general, agrupan un conjunto de patologías cuya base genética subyacente consiste en la presencia de microdeleciones /microduplicaciones (<5Mb) en diferentes cromosomas, que incluyen varios genes. **Síndromes incluidos:** 1p36 deletion syndrome, 2p16.1-p15 microdeletion syndrome, 2q23.1 microdeletion/microduplication syndrome, Glass syndrome, 3q29 microdeletion syndrome, 3q29 microduplication syndrome, Wolf-Hirschhorn síndrome, Cri-du-Chat syndrome, Sotos syndrome, Williams-Beuren síndrome, Williams-Beuren duplication syndrome, Langer-Giedion syndrome, 9q22.3 microdeletion síndrome, DiGeorge syndrome-2, Prader-Willi síndrome, Angelman syndrome, Witteveen-Kolk* / 15q24 microdeletion syndrome, Rubinstein-Taybi síndrome, Miller-Dieker síndrome, Lissencephaly-1, Smith-Magenis syndrome, Potocki-Lupski syndrome, NF1 microdeletion syndrome, Koolen-de Vries syndrome, 17q21.31 microduplication syndrome, DiGeorge syndrome 22q11.21 188400, 22q11.2 microduplication syndrome, Distal 22q11.2 deletion syndrome, Phelan-McDermid syndrome, Rett syndrome, MECP2 duplication syndrome.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico. Análisis mediante MLPA con la salsa P245 (MRC Holland). Estudios complementarios con marcadores microsatélites de la región cromosómica 7q11 para la detección de microdeleciones y disomía uniparental. Para el análisis con marcadores microsatélites es necesario obtener muestra de los progenitores

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

La detección de una microdelección/microduplicación confirma la sospecha clínica. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluye ninguna de la sospechas diagnósticas ya que el paciente puede ser portador de otro tipo de alteración (variante puntual).

TIEMPO DE RESPUESTA

20-30 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

1-Ariana Kariminejad M et al. (2014). Investigation of Microdeletions in Syndromic Intellectual Disability by MLPA in Iranian Population. Arch Iran Med. 17(7):471.

2- Bartsch O et al. (2010). Four unrelated patients with lubs X-linked mental retardation syndrome and different Xq28 duplications. Am J Med Genet A. 152(2):305-12.

3- Boggula VR et al. (2014). Clinical utility of multiplex ligation-dependent probe amplification technique in identification of etiology of unexplained mental retardation: a study in 203 Indian patients. Indian J Med Res. 1

GM-89

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La atrofia muscular espinal (AMS) es una enfermedad neuromuscular, con patrón de herencia autosómico recesivo, caracterizada por una degeneración de la motoneuronas inferiores. La AMS es debida a mutaciones en el gen SMN1 ("survival motor neuron 1 gene"). Existen diferentes tipos de la enfermedad (tipo 0 hasta tipo IV) que se diferencian clínicamente, en edad inicio y gravedad del fenotipo, y genéticamente, en el tipo de mutaciones presentes en el SMN1. Las formas 0 y 1 presentan, en un 95% de los casos, una delección en homocigosis (exon 7 o exon 7+8) en el gen SMN1. El tipo 2 esta asociado a la presencia de una delección en heterocigosis y una conversión génica en el otro alelo (número de copias SMN2) y los tipos 3 y 4 a conversión génica en ambos alelos (solo copias de gen SMN2)

Existen otros factores que actúan como modificadores del fenotipo entre los cuales se encuentra el gen NAIP o algunos polimorfismos en el gen SMN2 (c.859G>C).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN.

Estimación de número de copias de los genes SMN1 y SMN2 mediante MLPA utilizando las P21 y P60 que contienen sondas específicas de los genes SMN1 y SMN2

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

Un resultado positivo (delección en homocigosis del gen SMN1) confirma la sospecha clínica. La identificación de una delección en heterocigosis no excluye el diagnóstico. Sería necesario proceder a la secuenciación del gen SMN1. El resultado positivo tiene implicaciones para la familia y es recomendable la realización de un estudio molecular para la identificación de portadores heterocigotos.

Resultado negativo

Un resultado negativo no descartaría el diagnostico ya que la técnica MLPA no detecta mutaciones puntuales ni tampoco identifica a los individuos 2/0 (portadores de dos copias en el mismo cromosoma)

TIEMPO DE RESPUESTA

20-25 días laborables para MLPA

BIBLIOGRAFÍA

1-Arkblad EL, Darin N, Berg K, Kimber E, Brandberg G, Lindberg C, Holmberg E, Tulinius M, Nordling M. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16:830-8.

2- Biros I, Forrest S. Spinal muscular atrophy: untangling the knot? *J Med Genet.* 1999;36:1-8.

3- Guenther UP, Varon R, Schlicke M, Dutranoy V, Volk A, Hübner C, von Au K, Schuelke M. Clinical and mutational profile in spinal muscular atrophy with respiratory distress (SMARD): defining novel phenotypes through hierarchical cluster analysis. *Hum Mutat.* 2007;28:808-15.

GM-90

Panel de nefrología (incluye, entre otras, tubulopatías, esclerosis tuberosa, ciliopatías, enfermedades quísticas)

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Diversas enfermedades raras renales, como son las tubulopatías, las ciliopatías y otras enfermedades quísticas, tienen un origen primario asociado a un considerable número de genes.

Con mayor o menor grado de afectación y gravedad, estas patologías pueden en última instancia desembocar en insuficiencia renal crónica, por lo que un temprano diagnóstico de certeza, a través de la confirmación genética, resulta determinante.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos los 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter (ver Anexo 6 Panel de Nefrología)
Los hallazgos serán corroborados mediante secuenciación automática basada en Sanger.

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

Se utilizará en el panel NGS Nefrología descrito en **Anexo 6 Panel de Nefrología**

En el caso del Síndrome de Gitelman es importante indicar si se trata de un paciente de etnia gitana, ya que estos tienen una mutación característica (int 9+1G>A).

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación/mutaciones en alguno de los exones/genes estudiados confirmará la sospecha diagnóstica. Es recomendable ofrecer asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna(s) variante(s) patogénica(s) en regiones no analizada de los genes incluidos en el panel, o en algún gen no analizado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bullich G, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int.* 2018;94(2):363-371.
2. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017 Sep;18(9):533-547.
3. Oud MM, Lamers IJ, Arts HH. Ciliopathies: Genetics in Pediatric Medicine. *J Pediatr Genet.* 2017;6(1):18-29.
4. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1533-43.
5. Rungroj N, et al. Distal renal tubular acidosis caused by tryptophan-aspartate repeat domain 72 (WDR72) mutations. *Clin Genet.* 2018;94(5):409-418.
6. Santos F, et al. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):206-210.
7. Filippatos TD, et al. Gitelman syndrome: an analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(1):91-96.
8. Verhave JC, et al. Hepatocyte Nuclear Factor 1 β -Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(2):345-53.
9. Fuente R, et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(1):107-115.
10. Santos F, et al. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):595-603.
11. Coto E, Rodríguez J, Jeck N, Alvarez V, Stone R, Loris C, Rodríguez LM, Fischbach M, Seyberth HW, Santos F. A new mutation (intron 9 +1 G>T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. *Kidney Int.* 2004 Jan;65(1):25-9.
12. Herrero-Morín JD, Rodríguez J, Coto E, Gil-Peña H, Alvarez V, Espinosa L, Loris C, Gil-Calvo M, Santos F. Gitelman syndrome in Gypsy paediatric patients carrying the same intron 9 + 1 G>T mutation. Clinical features and impact on quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jan;26(1):151-5.

GM-91

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA (TVPC). PANEL DE GENES NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una canalopatía cardíaca de origen genético caracterizada por taquiarritmias ventriculares polimórficas en presencia de catecolaminas, que pueden causar síncope, taquicardia ventricular bidireccional, y muerte súbita, con un corazón estructuralmente normal. Está causada fundamentalmente por variantes patogénicas principalmente en los genes que codifican el receptor tipo 2 de rianodina (RYR2), la más frecuente, y la calsecuestrina cardíaca (CASQ2). Presenta un patrón de herencia autosómico dominante.

El estudio genético es confirmativo de sospecha clínica y electrocardiográfica de SB. Una vez identificada la mutación es posible la realización de diagnósticos presintomáticos y prenatales.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS) de los principales genes asociados al Síndrome de Brugada, ver detalles en el Anexo I. La tecnología utilizada serán chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server y la interpretación de las variantes se llevará a cabo mediante el Software Ion Reporter (**Anexo 4 Panel de Cardiovascular**)

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: Electrocardiograma compatible **con** TVPC. En caso de que no haya antecedentes familiares, realizar ECG a padre y madre (si están disponibles) para excluir arritmias.

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en los exones analizados confirmaría la sospecha clínica de TVPC. El riesgo de transmisión es de un 50%. Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. La realización de tests presintomáticos, sería recomendable, incluso en menores de edad, ya que un diagnóstico precoz podría reducir la morbilidad y mortalidad de la patología.

Resultado negativo

Un resultado negativo no excluiría el diagnóstico de TVPC SB, ya que el paciente podría ser portador de una variante patogénica en zonas de los genes asociados no cubiertas por el diseño, o en otro gen relacionado con el TVPC.

TIEMPO DE RESPUESTA

60-120 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

- 1-[Ann Noninvasive Electrocardiol.](#) 2018 Jul;23(4):e12512. doi: 10.1111/anec.12512. Epub 2017 Oct 19. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update.
[Pérez-Riera AR](#)1, [Barbosa-Barros R](#)2, [de Rezende Barbosa MPC](#)1, [Daminello-Raimundo R](#)1, [de Lucca AA Jr](#)1, [de Abreu LC](#)1.
- 2- [Mini Rev Med Chem.](#) 2018;18(6):476-482. doi: 10.2174/1389557517666170707100923.A Focus on Pharmacological Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia.
[Claudio B](#)1, [Alice M](#)2, [Daniel S](#)2.
- 3-[Heart Lung Circ.](#) 2019 Jan;28(1):22-30. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.007. Epub 2018 Oct 4. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects.
[Skinner JR](#)1, [Winbo A](#)2, [Abrams D](#)3, [Vohra J](#)4, [Wilde AA](#)5.
- 4-[Pediatr Emerg Care.](#) 2017 Jun;33(6):427-431. doi: 10.1097/PEC.0000000000001156. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia.
[Wall JJ](#)1, [Iyer RV](#).

GM-92

Rasopatías (Raso. Panel de genes NGS).

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las rasopatías son un grupo de enfermedades de origen genético causadas por una variante patogénica en alguno de los genes que codifican las proteínas RAS. Dichas proteínas juegan un papel importante en la vía de señalización de la proteína quinasa de activación mitogénica, formando la vía RAS/MAPK, implicada en acciones de proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Entre las enfermedades y síndromes que se incluyen dentro de este grupo están el síndrome de **Noonan**, el **síndrome de Legius**, el **síndrome de LEOPARD**, **síndrome de Costello** y el **síndrome Cardiofaciocutáneo**, los cuales a veces son solapantes entre sí, y que están caracterizados en mayor o menor medida por un grado variable de discapacidad intelectual, trastornos cardíacos (fundamentalmente miocardiopatía hipertrófica), dimorfismo facial, macrocefalia, talla baja, anomalías cutáneas entre otros. Mayoritariamente siguen un patrón de herencia autosómico dominante.

1. Pacientes con sospecha diagnóstica de rasopatía

-Con antecedentes familiares de Rasopatías ó pacientes sin antecedentes constatados pero <60 años): secuenciación mediante secuenciación masiva (*Next-generation sequencing*, NGS).

2. Personas asintomáticas pero con antecedentes familiares de la enfermedad. Detección de portadores

Sólo se determinará la presencia de una mutación ya conocida en su familia, por lo que es necesario haber estudiado PREVIAMENTE a un familiar afectado.

3. No se estudiarán pacientes mayores de 60 años que no tengan antecedentes familiares constatados de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1-En pacientes que cumplan los criterios para su estudio:

Amplificación mediante PCR multiplex de los exones y al menos las 5 pares de bases flanqueantes de los genes seleccionados, y secuenciación masiva mediante chips semiconductores en un equipo Ion Torrent (PGM ó S5). El análisis de los datos crudos se hará mediante el Software Ion Torrent Server, y la interpretación de las variantes se llevarán a cabo mediante el Software Ion Reporter (**Anexo 4 Panel de Cardiovascular**)

2-Estudio de familiares, caso índice con mutación ya identificada:

Se amplifica y secuencia el exón correspondiente, para determinar el carácter Portador o No portador de la mutación.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una mutación en alguno de los exones/genes estudiados confirma el diagnóstico de Rasopatía. Es recomendable ofertar asesoramiento genético a la familia.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no implica que no sea portador de alguna en alguna región no analizada de los genes incluidos en el estudio, o en algún gen no estudiado (previamente identificado o no).

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-[Curr Genet Med Rep](#). 2016 Sep;4(3):57-64. Epub 2016 Jul 1.Expansion of the RASopathies. [Tidyman WE](#)1, [Rauen KA](#)2.

2-[Orthod Craniofac Res](#). 2017 Jun;20 Suppl 1:32-38. doi: 10.1111/ocr.12144.A review of craniofacial and dental findings of the RASopathies.[Cao H](#)1,2, [Alreijaye N](#)2, [Klein OD](#)2,3, [Goodwin AF](#)2, [Oberoi S](#)2.

3-[J Hum Genet](#). 2016 Jan;61(1):33-9. doi: 10.1038/jhg.2015.114. Epub 2015 Oct 8.Recent advances in RASopathies.[Aoki Y](#)1, [Niihori T](#)1, [Inoue S](#)1, [Matsubara Y](#)2.

4-[Dis Model Mech](#). 2015 Aug 1;8(8):769-82. doi: 10.1242/dmm.020339.RASopathies: unraveling mechanisms with animal models.[Jindal GA](#)1, [Goyal Y](#)1, [Burdine RD](#)2, [Rauen KA](#)3, [Shvartsman SY](#)4.

GM-94

Ataxias hereditarias (no expansiones), incluye ataxias espinocerebelosas, espásticas, episódicas. Panel NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las ataxias hereditarias son síndromes neurodegenerativos que afectan a los sistemas neuronales espinocerebelosos. Comprenden un grupo de síndromes heterogéneos cuyas características fundamentales son la ataxia cerebelosa de lenta evolución (ocasionalmente ataxia episódica o paraparesia espástica) y la degeneración espinocerebelosa primaria. En el momento actual, se han descrito más de 60 genes asociados a diferentes tipos de ataxia (ataxias progresivas dominantes y recesivas, ataxias espásticas, ataxias episódicas, ataxias complejas). Los patrones de herencia pueden ser dominantes, recesivos, ligados al X y mitocondriales. Las más frecuentes son las debidas a expansión de tripletes (SC1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA10, SCA6 y ataxia de Friedreich) (GM3-11 y GM13). El número de fenotipos clínicos debidos a la presencia de variantes patogénicas puntuales en otros genes se ha incrementado, de forma notable, debido al uso de las metodologías de secuenciación masiva (paneles, exomas) y ello ha contribuido a incrementar la resolución diagnóstica.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice

- Análisis mediante NGS (ver anexo 3 Panel de Neurología) . Dependiendo del fenotipo clínico, previamente, se realizará un análisis molecular de tripletes asociados a las formas más comunes de ataxias progresivas.
-

Casos familiares (variante previamente caracterizada)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no descarta el diagnóstico ya que las variantes patogénicas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Parodi L, Coarelli G, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. *Curr Opin Neurol.* 2018 Aug;31(4):462-471.
- 2: Galatolo D, Tessa A, Filla A, Santorelli FM. Clinical application of next generation sequencing in hereditary spinocerebellar ataxia: increasing the diagnostic yield and broadening the ataxia-spasticity spectrum. A retrospective analysis. *Neurogenetics.* 2018 Jan;19(1):1-8.
- 3: Pang SY, Teo KC, Hsu JS, Chang RS, Li M, Sham PC, Ho SL. The role of gene variants in the pathogenesis of neurodegenerative disorders as revealed by next generation sequencing studies: a review. *Transl Neurodegener.* 2017 Oct 6;6:27. doi: 10.1186/s40035-017-0098-0. eCollection 2017.

GM-95

Demencia/ ELA. Panel NGS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen un conjunto de desordenes heterogéneos, tanto desde el punto de vista clínico como genético. Sin embargo, en algunos casos existe un solapamiento de los fenotipos clínicos y también, del sustrato genético.

Dentro de este grupo, las demencias (tipo Alzheimer y frontotemporal) y la enfermedad de Parkinson y parkinsonismos constituyen el grupo más numeroso. En la demencia tipo Alzheimer, aproximadamente, un 5% de los casos son hereditarios y se han descrito variantes patogénicas en los genes *PSEN1*, *PSEN2* y *APP*. En la caso de la degeneración del lóbulo frontotemporal, aproximadamente, un 20-25% de los casos presentan antecedentes familiares y se han descrito variantes patogénicas en varios genes, pero los defectos genéticos más prevalentes son la expansión *C9orf72* (ver GM69) y las mutaciones en los genes *GRN* y *MAPT*. En la enfermedad de Parkinson, aproximadamente, un 8-10 de los casos son hereditarios y las variantes patogénicas en *LRRK2* (PARK8) y en *Parkin* (PARK2) son los hallazgos genéticos más frecuentes.

En el caso de la esclerosis lateral amiotrófica, un 8-10% de los casos presentan antecedentes familiares. La expansión *C9orf72* (GM69) y las variantes patogénicas en los genes *SOD1*, *TARDBP* y *FUS* son las causas genéticas más frecuentes de ELA.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice

Análisis mediante NGS utilizando el panel de neurología (**Anexo 3 Panel de Neurología**).

Casos familiares (variante previamente identificada)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no descarta el diagnóstico ya que las variantes patogénicas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1: García JC, Bustos RH. The Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Perspectives. Brain Sci. 2018 Dec 13;8(12). pii: E222..
- 2: Campopiano R, Ryskalin L, Giardina E, Zampatti S, Busceti CL, Biagioni F, Ferese R, Storto M, Gambardella S, Fornai F. Next Generation Sequencing and ALS: known genes, different phenotypes. Arch Ital Biol. 2017 Dec 1;155(4):110-117.
- 3: Pang SY, Teo KC, Hsu JS, Chang RS, Li M, Sham PC, Ho SL. The role of gene variants in the pathogenesis of neurodegenerative disorders as revealed by next generation sequencing studies: a review. Transl Neurodegener. 2017 Oct 6;6:27.doi: 10.1186/s40035-017-0098-0. eCollection

GM-96

Panel Dislipemia

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La Hipercolesterolemia Familiar es una enfermedad genética caracterizada por altos niveles de colesterol en la sangre, en concreto, de lipoproteína de baja densidad (LDL), lo cual supone un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. En la mayoría de los casos, sigue un patrón de herencia dominante (portadores heterocigotos), y es causada por una variante patogénica fundamentalmente en los genes LDLR, APOB, y PCSK9. Los casos más severos y de inicio temprano, puede seguir un patrón de herencia recesivo (portadores homocigotos).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice probando

Requisitos: CASOS INDICE con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar, aportando informe con valores de colesterol y LDL pretratamiento, bien en el caso índice o algún familiar afectado, así como una descripción de quienes están afectados en la familia.

Next-Generation Sequencing (NGS) de los principales genes asociados a la Hipercolesterolemia Familiar: APOB, LDLR, PCSK9, junto a otros genes secundarios. Confirmación de variantes mediante secuenciación Sanger (**ver anexo 7 , Panel de Dislipemia**)

Casos familiares (variante previamente identificada)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no descarta el diagnóstico ya que las variantes patogénicas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1: Iacocca MA, Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. Expert Rev Mol Diagn. 2017 Jul;17(7):641-651.

2: Hegele RA, Ban MR, Cao H, McIntyre AD, Robinson JF, Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. Curr Opin Lipidol. 2015 Apr;26(2):103-13

3: Dainis AM, Ashley EA. Cardiovascular Precision Medicine in the Genomics Era. JACC Basic Transl Sci. 2018 May 30;3(2):313-326.

GM-97

Diagnóstico molecular de CANVAS

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El síndrome CANVAS (cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome) es un proceso neurodegenerativo de curso lentamente progresivo, caracterizado por la asociación de afectación cerebelosa, hipofunción vestibular bilateral y neuropatía sensitiva. La enfermedad se asocia a la presencia de una expansión bialélica intrónica AAGGG en el gen RFC1.

La enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y todos los descendientes de un paciente serían portadores obligados. El test genético es diagnóstico y también se pueden realizar tests genéticos predictivos (presintomático y prenatales), previo asesoramiento genético.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Análisis mediante PCR sobre ADN genómico para detección de la expansión AAGGG en el gen RFC1.

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El hallazgo de una expansión bialélica AAGGG en el gen *RFC1* confirma el diagnóstico de CANVAS.

Es posible la realización de tests genéticos presintomáticos y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan tests presintomáticos en menores de edad.

La ausencia de alelos patológicos descarta la sospecha clínica de CANVAS, pero no el de otras enfermedades que cursan con síntomas y/o signos similares.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-40 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

Cortese A, Simone R, Sullivan R. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet 2019; 51: 649-58. [Links]

Cortese A, Tozza S, Wai Yan Yau, Rossi S, Beecroft S, Jaunmuktane Z, D Zoe. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion BRAIN 2020; 143; 480-490. LIOGRAFÍA

GM-98

Panel de Epilepsia/Migraña Hemipléjica

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico cuya etiología, en más de la mitad de los casos, es genética. La enfermedad se caracteriza por crisis repentinas recurrentes, pérdida del conocimiento y convulsiones.

EL diagnóstico genético identifica de forma definitiva el tipo de epilepsia, permite realizar un asesoramiento genético y en muchos casos, elegir o descartar tratamientos específicos en función del gen alterado.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice probando

-Análisis mediante NGS utilizando el panel epilepsias (ver Anexo 8 Panel de Epilepsia).

-Casos familiares (variante patogénica ya identificada en nuestro laboratorio)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de variantes patogénicas no descarta el diagnóstico ya que las variantes patogénicas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-The current landscape of epilepsy genetics: where are we, and where are we going? Ruggiero SM, Xian J, Helbig I. Curr Opin Neurol. 2023 Apr 1;36(2):86-94.

2- Updates on the diagnostic evaluation, genotype-phenotype correlation, and treatments of genetic epilepsies.- Zimmern V, Korff C. Curr Opin Pediatr. 2022 Dec 1;34(6):538-543.

GM-99

Panel de muerte súbita

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La muerte súbita cardíaca puede estar producida por una miocardiopatía, canalopatía, o enfermedad de la conducción cardíaca subyacente, y por lo tanto tener el componente hereditario propio de dichas patologías. En la mayoría de los casos, sigue un patrón de herencia dominante (portadores heterocigotos), y es causada por una variante patogénica fundamentalmente en los genes asociados a miocardiopatías, canalopatías, o patologías de la conducción.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice probando

Requisitos: CASOS INDICE, aquellos que han sufrido un evento de muerte súbita cardíaca definitiva o resucitada debido a una cardiopatía familiar conocida (miocardiopatía), o que no se haya detectado la causa de la muerte en la autopsia (autopsia blanca), lo cual puede ser debido a una canalopatía en el que la que el corazón es estructuralmente normal. En este último caso se realizará en aquellos casos menores de 50 años. Se deberá aportar informe de la autopsia en caso de haber exitus. Si se trata de una muerte súbita recuperada, se debe confirmar un diagnóstico de miocardiopatía o canalopatía que justifique el estudio.

Next-Generation Sequencing (NGS) de los principales genes asociados a Miocardiopatías, Canalopatías, o patologías de la conducción (ver detalles en el **Anexo 4 Panel de Cardiovascular**). Confirmación de variantes mediante secuenciación Sanger.

Casos familiares (mutación ya identificada en nuestro laboratorio)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no descarta el diagnóstico ya que las variantes patogénicas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Alzahrani SA, Alswaimil NF, Alammari AM, Al Saeed WH, Menezes RG. Postmortem Genetic Testing in Sudden Unexpected Death: A Narrative Review. Cureus. 2023 Jan 13;15(1):e33728. doi: 10.7759/cureus.33728. PMID: 36643077; PMCID: PMC9837602.
- 2: Sheppard MN. Sudden unexpected death: a national programme which will establish genetic testing and cardiological screening of families in the UK. Pathologie (Heidelb). 2022 Aug;43(Suppl 1):137-140. doi: 10.1007/s00292-022-01143-8. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36478129; PMCID: PMC9758241.
- 3: Berberian JG. Hereditary Syndromes of Sudden Cardiac Death. Emerg Med Clin North Am. 2022 Nov;40(4):651-662. doi: 10.1016/j.emc.2022.06.005. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36396213.

GM-100

Genotipado CYP2C9 Y CYP3A4 (respuesta a Siponimod)

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El fármaco Siponimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). El siponimod se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) y en menor grado mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). Los sujetos con genotipo CYP2C9*1*1 y *1*2 se comportan como metabolizadores extensivos, los sujetos *2*2 y *1*3 como metabolizadores intermedios y los sujetos *2*3 y *3*3 como metabolizadores pobres.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Genotipado por discriminación alélica usando sondas Taqman para CYP2C9 * 2 (rs1799853) and * 3 (rs1057910)

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

Resultado

Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar el estado metabolizador del CYP2C9 del paciente, ya que siponimod está contraindicado en pacientes con un genotipo CYP2C9*3*3 (0,3-0,4% de la población caucásica); los pacientes con genotipos CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% de la población caucásica) ó *1*3 (9-12% de la población caucásica) deben usar una dosis de mantenimiento reducida de 1 mg una vez al día (4 comprimidos de 0,25 mg) y en los pacientes con el resto de genotipos CYP2C9 , la dosis de mantenimiento recomendada de siponimod es de 2 mg.

TIEMPO DE RESPUESTA

10-15 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_15-2021-Mayzent.pdf?x74012

GM-101

Panel de Hematología

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

Existen diversas patologías hematológicas de origen genético, como pueden ser las trombocitopenias, trastornos caracterizados por una cantidad anormalmente baja de plaquetas en la sangre o las coagulopatías, trastornos de la coagulación sanguínea que afectan la capacidad del cuerpo para formar coágulos de manera adecuada o la eritropatología.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice probando

Requisitos: CASOS INDICE con sospecha de patologías hematológica hereditaria. Secuenciación mediante Next-Generation Sequencing (NGS) de los genes asociados a dichas patologías (**ver anexo 9 Panel de Hematología no Oncológica**)

Casos familiares (mutación ya identificada en nuestro laboratorio)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de variantes patogénicas en un caso no descarta el diagnóstico ya que éstas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

1-Peyvandi, F., Spreafico, M., & Cairo, A. (2011). Genetics of coagulation factors in venous and arterial thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(S1), 273-284.

2-Rallapalli, P. M., Kembell-Cook, G., Tuddenham, E. G., & Gomez, K. (2013). The inherited coagulation disorders. *Blood Reviews*, 27(3), 133-138.

3-James, A. H. (2010). Genetic risk factors for thrombosis in women. *Thrombosis Research*, 125, S12-S15.

GM-102

Enfermedad de Fabry

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético hereditario raro que afecta principalmente a hombres, aunque las mujeres también pueden verse afectadas. Se caracteriza por la deficiencia o ausencia de una enzima llamada alfa-galactosidasa A (α -Gal A), lo que resulta en la acumulación de un tipo específico de grasa llamada globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3) en las células del cuerpo. Esta acumulación puede provocar daño en diversos órganos y sistemas del cuerpo.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice probando

Requisitos: CASOS INDICE con sospecha de enfermedad de Fabry. Secuenciación mediante Next-Generation Sequencing (NGS) del gen *GLA* (**ver anexo 4 Panel de Cardiovascular**)

Casos familiares (mutación ya identificada en nuestro laboratorio)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de variantes patogénicas en un caso no descarta el diagnóstico ya que éstas podrían localizarse en regiones no analizadas de gen por baja cobertura, o un falso negativo por un error esporádico de la técnica.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 -Germain, D. P. (2010). Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases, 5(1), 30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30
- 2 -Desnick, R. J., & Ioannou, Y. A. (2001). Engler B, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill. pp. 3733-74.
- 3 - Ortiz, A., Germain, D. P., Desnick, R. J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., ... & Ries, M. (2018). Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Molecular Genetics and Metabolism, 123(4), 416-427. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014

GM-104

Ataxia 27B: Análisis de la expansión GAA-FGF14

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La ataxia espinocerebelosa SCA27B (OMIM:620174) es debida a la expansión de un triplete GAA (>250 rep) en una región no codificante (intrón 1) del gen FGF14. SCA27B es una ataxia lentamente progresiva que asocia frecuentemente síntomas episódicos, nistagmus, diplopía y mareos/vértigo. Se estima que puede explicar entre un 10-61% , dependiendo de la población, de los casos de ataxia de inicio tardío (LOCAs, Late onset cerebellar ataxia).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Amplificación de la región del gen FGF14 que contiene las repetición GAA utilizando el protocolo de Bonet y col (Bonnet C et al, Scientific Reports 2023,13:9737). En un primera fase, se realizar una PCR fluorescente con primers

flanqueantes a la repetición. Aquellos/as pacientes en las que no se detecta amplificación o un solo amplificado se realiza una TP-PCR bidireccional. Los/as portadores/as de la expansión muestra un patrón la TP-PCR específica de la repetición patológica

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El hallazgo de una expansión en el gen *RGF14* confirma el diagnóstico de ataxia 27B.

Es posible la realización de pruebas genéticas presintomáticas y prenatales, siendo requisito fundamental para ello la existencia, en el núcleo familiar, de un individuo afectado con estudio molecular positivo. No se realizan pruebas presintomáticas en menores de edad.

La ausencia de alelos patológicos descarta la sospecha clínica de ataxia 27B, pero no el de otras enfermedades que cursan con síntomas y/o signos similares.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-40 días laborables

BIBLIOGRAFÍA

Pellerin, D., et al. (2022). GAA repeat expansion in FGF14 causes SCA27B: a novel form of spinocerebellar ataxia. *Nature Genetics*, 54(9), 1522–1530. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01178-3>

GM-105

PANEL DIABETES TIPO MODY

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

La diabetes tipo MODY se caracteriza por una alteración en la secreción de insulina con defectos mínimos de la acción de la insulina o sin ellos. Se hereda con un patrón autosómico dominante, y se han identificado al menos 13 genes de distintos cromosomas. Globalmente no muestran un patrón homogéneo; pueden verse desde formas leves, con hiperglucemia basal moderada y estable que no requiere tratamiento, hasta formas más graves, que suelen asociarse a complicaciones microvasculares y mayor frecuencia de requerimientos de insulina. El diagnóstico genético de una diabetes tipo MODY, además de excluir a las diabetes tipo 1 y tipo 2, es importante porque clasifica el tipo de MODY y por tanto predice su evolución clínica.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Extracción de ADN genómico

Casos índice probando- Estudio mediante NGS con panel MODY (ver anexo 10 Panel MODY)

Casos familiares (variante previamente caracterizada)

Estudio mediante secuenciación Sanger

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no descarta el diagnóstico ya que las variantes patogénicas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-120 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

Kant, R., Davis, A., & Verma, V. (2022). Maturity-Onset Diabetes of the Young: Rapid Evidence Review. American Family Physician, 105(2), 162–167. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0200/p162.pdf>

Laver, T. W., & Patel, K. A. (2025). Maturity onset diabetes of the young and beyond: the changing face of single-gene diabetes. European Journal of Endocrinology, 193(3), R25–R29. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf172>
Dzhemileva, L. U., Zakharova, E. N., Goncharenko, A. O., Vorontsova, M. V., Rumyantsev, S. A., Mokrysheva, N. G., Loguinova, M. Y., & Chekhonin, V. P. (2025). Current views on etiology, diagnosis, epidemiology and gene therapy of maturity onset diabetes in the young. Frontiers in Endocrinology, 15, 1497298. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1497298>

GM-106

EXOMA CLÍNICO/COMPLETO (prueba de primera línea en displasias esqueléticas, patología oftalmológica, discapacidad intelectual y patología auditiva)

INFORMACIÓN CLÍNICA- UTILIDAD CLÍNICA

El **exoma** es la parte del genoma formada por los **exones**, es decir, las regiones codificantes de los genes que se traducen en proteínas. Representa solo **el 1-2% del genoma humano**, pero contiene **más del 85% de las variantes patogénicas asociadas a enfermedades genéticas**. Por ello, su análisis es altamente eficiente para el diagnóstico molecular de patologías con una base genética muy heterogénea como son las displasias esqueléticas, la discapacidad intelectual o la patología visual y auditiva.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

La muestra de ADN extraído de sangre periférica del/la paciente, fue sometida a análisis de exoma, incluyendo ADN mitocondrial con el kit Illumina Exome 2.0 Plus. El alineamiento y detección de variantes se realizaron utilizando la versión 3.6 del pipeline de bioinformática DRAGEN, con la versión del genoma GRCh38 como referencia. A todas las variantes identificadas se les asigna un valor de calidad para su filtrado. Basado en estudios de validación, el pipeline demostró una precisión y detección superior al 99% para SNVs en áreas con cobertura mayor a 20x y alta calidad de mapeo. Para la detección de CNVs, se empleó un pipeline propio, empleando como referencia la versión de genoma GRCh38.

Anotación de las variantes

El análisis terciario de los datos se llevó a cabo utilizando el software Emedgene© Gene-Disease Knowledge Graph (Illumina), empleando las siguientes herramientas de bioinformática/genética: gnomAD, Ensembl Variant Effect Predictor (VEP), dbNSFP, SnpSift, SnpEff ExAC, GWAS GRC, HGMD, Clinvar, Breast Cancer Information Core (BIC), BRCA Exchange, The Greater Middle East (GME), Amish Coriell y Mennonite, dbSNP, GERP, 1000 Genomes, Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM), Clinical Genomic Database (CGD), Clinical Genomic Database (CGD), Orphanet, ClinVar, MITOMAP Polymorphisms, MITOMAP Known Variants, MitImpact, MitoTIP.

Interpretación de las variantes

Interpretación y clasificación fue realizada utilizando los estándares y guías de ACMG/ClinVar.

Limitaciones metodológicas

1. Los procesos y tecnologías de laboratorio de secuenciación difieren y pueden afectar la calidad de los datos brutos proporcionados a Emedgene y la precisión de los resultados de la prueba, produciendo:

- Regiones con cobertura baja o nula.

- Regiones con problemas de mapeo.

- Errores de falsos positivos y falsos negativos derivados de procesos de laboratorio húmedo.

2. Ciertas variaciones como cambios cromosómicos, variaciones en el número de copias, deleciones o inserciones (tamaño >5pb), repeticiones cortas en tándem (STR) y otras variantes complejas, no se detectan de manera óptima con NGS. Puede ser necesario realizar una prueba de laboratorio adicional para detectarlas.

3. Emedgene se basa en docenas de capas de datos tomados de diversos recursos públicos y privados que a veces pueden ser erróneos y afectar los resultados proporcionados por Emedgene (ver: Anotación de variantes).

4. La interpretación proporcionada por Emedgene para variantes que son desconocidas en la literatura científica, se proporciona como una sugerencia para una investigación adicional, y no como un resultado clínico definitivo. Requiere una discreción médica adicional por parte del profesional solicitante de la prueba.

5. Pueden ocurrir errores de falsos positivos o falsos negativos. Todas las decisiones sobre el tratamiento médico basadas en los resultados de las pruebas solo pueden ser tomadas por un profesional cualificado.

6. Los resultados de las pruebas genéticas se basan en evidencia científica disponible en el momento. Investigaciones futuras pueden revelar cambios en la interpretación de resultados de pruebas genéticas realizadas con anterioridad.

Referencias

Richards S et al. Genetics in medicine. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. 2015 May;17(5):405-24 (PMID: 25741868)

REQUERIMIENTOS DEL PACIENTE: ninguno

REQUISITOS DE LA MUESTRA

Los criterios de recepción y aceptación de muestras en el laboratorio de Genética están definidos en el documento PLG3 "Recepción y Aceptación de Muestras" disponible en página web HUCA (<http://www.hca.es/huca/web/documentos/CRITERIOS%20DE%20ACEPTACION%20GENETICA.pdf>)

La realización de diagnósticos prenatales se realizaría sobre vellosidad coriónica o líquido amniótico cultivado

Resultado positivo

El hallazgo de una variante patogénica o probablemente patogénica confirmaría el diagnóstico clínico. En estos casos, se recomienda ofertar asesoramiento genético al probando y sus familiares.

Resultado negativo

La ausencia de mutación en un caso no descarta el diagnóstico ya que las variantes patogénicas podrían localizarse en regiones no analizadas de los genes incluidos en el panel o en algún gen no incluido en el panel.

TIEMPO DE RESPUESTA

30-140 días laborables.

BIBLIOGRAFÍA

Kim SW, An JY. Advancing precision diagnosis in autism: Insights from large-scale genomic studies. *Mol Cells*. 2025 Aug;48(8):100248. doi: 10.1016/j.mocell.2025.100248.

Ghaloul-Gonzalez L, Parker LS, Davis JM, Vockley J. Genomic sequencing: the case for equity of care in the era of personalized medicine. *Pediatr Res*. 2025 Mar;97(4):1393-1398. doi: 10.1038/s41390-025-03869-6. Epub 2025 Jan 22.

ANEXOS

ANEXO 1- Metodología NGS y limitaciones

Metodología

- La PCR múltiple se realizó el kit Ion Ampliseq Plus (Thermo Fisher Scientific) siguiendo las instrucciones del proveedor.
- Análisis mediante Next-Generation Sequencing (NGS), utilizando chips semiconductores y tecnología Ion Torrent (Ion GeneStudio S5 Sequencer)
- Análisis de los data con los softwares Variant Caller v5 e Ion Reporter v5 (Thermo Fisher Scientific), y Genome One Easy (Dreamgenics S.L).
- La cobertura global del panel de genes es de más del 95% (incluyendo region codificante y al menos 5 pares de base de region intrónica flanqueante). El listado de las coberturas específicas para cada gen está disponible bajo demanda.
- Se interpretan como variantes las alteraciones con un número de lecturas >20X y con una frecuencia superior a 0.02.
- Las variantes son clasificadas siguiendo los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).
- Todas las variantes son confirmadas por secuenciación Sanger.

Limitaciones

- La metodología empleada no permite detectar variantes de número de copia (CNVs)
- Variantes localizadas en zonas de solapamiento de cebadores podrían no ser detectadas dando lugar a falsos negativos.
- Variantes localizadas en zonas repetitivas (homopolímeros, repeticiones en tándem podrían no ser detectadas)

Anexo 2- Panel de Cerebrovascular versión 1

Notch3, GLA, HTRA1, CTSA, COL4A1, COL4A2

Anexo 3- Panel de Neurología versión 7

AARS, AARS2, ABCD1, ACAT1, ACTB, ADCY5, AFG3L2, AIFM1, ALS2, ANO3, ANXA11, AP5Z1, APOE, APP, APTX, ARSA, ASPA, ATL1, ATL3, ATM, ATP13A2, ATP1A3, ATP7A, ATP7B, BCAP31, BSCL2, CACNA1A, CACNA1B, CACNB4, CAMK4, CHCHD10, CHMP2B, CIZ1, COL6A3, COX20, COX6A1, CSF1R, CYP27A1, CYP7B1, DCAF8, DCTN1, DCTN2, DDC, DGAT2, DHTKD1, DNAJB2, DNAJC12, DNAJC13, DNM2, DNMT1, DST, DYNC1H1, ECHS1, EGR2, EIF4G1, FA2H, FAM134B, FBXO38, FBXO7, FGD4, FGF14, FIG4, FOXG1, FUS, GALC, GARS, GBA, GCDH, GCH1, GDAP1, GFAP, GIGYF2, GJB1, GJB3, GNAL, GNAO1, GNB1, GNB4, GRN, HARS, HINT1, HK1, HPCA, HPRT1, HSPB1, HSPB3, HSPB8, HSPD1, IGHMBP2, IKBKAP, INF2, ITPR1, JPH1, KARS, KCNA1, KCND3, KCTD17, KIAA0196, KIF1A, KIF1B, KIF1C, KIF5A, KMT2B, L1CAM, LITAF, LMNA, LRRK2, LRSAM1, MAPT, MARS, MECP, MED25, MFN2, MME, MORC2, MPZ, MTMR2, MUT, NAGLU, NDRG1, NEFH, NEFL, NGF, NIPA1, NTRK1, PARK2, PARK7, PCCA, PCCB, PDK3, PINK1, PLA2G6, PLEKHG5, PLP1, PMP22, PNKD, POLG, POLR3A, PRDM12, PRKCG, PRKRA, PRNP, PRPS1, PRRT2, PRX, PSEN1, PSEN2, RAB39B, RAB7A, REEP1, RFC1, SACS, SBF1, SBF2, SCN11A, SCN2A, SCN9A, SETX, SGCE, SH3TC2, SIGMAR1, SLC1A3, SLC2A1, SLC30A10, SLC39A14, SLC5A7, SLC6A3, SNCA, SOD1, SORD, SPAST, SPG11, SPG7, SPR, SPTBN2, SPTLC1, SPTLC2, SQSTM1, SRY, SUCLA2, SURF1, SYT2, TARDBP, TBK1, TFG, TGM6, TH, THAP1, TIMM8A, TOR1A, TREM2, TRIM2, TRIM25, TRPV4, TTBK2, TTR, TUBB4A, VAC14, VCP, VPS35, WNK1, YARS, ZFYVE26.



SERVICIO DE SALUD

DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

GERENCIA ÁREA SANITARIA IV

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Anexo 4- Panel Cardiovascular versión 10

A2ML1, ABCA1, ABCC8, ABCC9, ACTA2, ACTC1, ACTN2, ACVRL1, ADAMTS14, AGL, AKAP9, AKT2, ALPK3, ANGPTL3, ANK2, ANKRD1, APOA1, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, APOE, APPL1, ARIH1, ASPH, B3GAT3, BAG3, BGN, BLK, BMP10, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, BRAF, CACNA1C, CACNA1D, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CALR3, CASQ2, CAV1, CAV3, CBL, CBS, CDH2, CETP, CHRM2, CHST14, CIDEC, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, CRELD1, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, CTNNB1, DES, DMD, DNAJC19, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EIF2AK3, EIF2AK4, ELN, EMD, ENG, EYA4, FBLN5, FBN1, FBN2, FHL1, FHOD3, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, GAA, GATA4, GATA5, GATAD1, GCK, GDF2, GJA5, GLA, GLIS3, GPD1, GPD1L, GPIHBP1, HCN4, HFE, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HRAS, HTRA1, ILK, INS, INSR, IPO8, JAG1, JPH2, JUP, KCNA5, KCND2, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ11, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNK3, KCNQ1, KLF11, KRAS, LAMA4, LAMP2, LDB3, LDLR, LDLRAP1, LIAS, LIPA, LIPC, LMF1, LMNA, LOX, LPL, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAT2A, MED12, MEF2A, MFAP5, MIB1, MLH1, MSH2, MSH6, MTPP, MURC, MYBPC3, MYH11, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEUROD1, NEXN, NF1, NF2, NKX2-5, NNT, NOTCH1, NOTCH3, NPC1L1, NPPA, NRAS, PAX4, PAX6, PCSK9, PDLIM3, PDX1, PKP2, PLN, PLOD1, PLTP, PMS2, PPARC, PRDM16, PRKAG2, PRKG1, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RASA1, RASA2, RBM20, RIT1, RPSA, RYR2, SCARB1, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SLC4A3, SLC25A4, SDHA, SGCD, SHOC2, SKI, SLC22A5, SLC2A10, SLMAP, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD9, SMARCB1, SNTA1, SOS1, SOS2, SPRED1, SRY, TAB2, TAZ, TBX20, TBX4, TBX5, TCAP, TCRL, TGFB2, TGFB3, TGFB3R1, TGFB3R2, THSD4, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TRDN, TRIM63, TRPM4, TTN, TTR, TXNRD2, VCL, ZDHHC9, ZIC3

Anexo 5- Panel de miopatías versión 1

AGL, ABHD5, ACADM, , ACAD9, ACADS, ACADVL, ACTA1, AGK, ANO5, ATP2A1, B3GALNT2, B4GAT1, BAG3, AMPD1, BCS1L, BIN1, C10orf2, C12orf65, CACNA1S, CAPN3, CAV3, COQ9, COQ2, COX10, COX15, CHKB, CFL2, CLCN1, CNTN1, COL12A1, COL6A1, COL6A2, COL6A3, DMD, DMPK, CPT2, CRYAB, DAG1, DES, DNM2, DPM1, DPM2, DPM3, DOLK, DNAJB6, DYSF, EARS2, ECHS1, EMD, ENO3, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, GFER, FARS2, FBXL4, FHL1, FKRP, FKTN, FLNC, FOXRED1, GAA, GBE1, GFM1, GNE, GYS1, GYG1, HRAS, , HADHA, HADHB, ISCU, ITGA7, HSPG2, HNRNPDL, IARS2, KCNJ18, KCNJ2, KCNJ5, KLHL9, KLHL24, KBTBD13, LAMA2, LAMP2, LARGE, LDB3, LDHA, LMNA, LPIN1, LRPPRC, MTFMT, MTM1, MATR3, MEGF10, MYOT, MYPN, MYH2, MYH6, MYH7, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA12, NDUFA9, NDUFA2, NDUFAF2, NDUFA4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NEB,OPA1, PABPN1, PDHA1, PDHB, PDHX, PDSS2, PFKM, PGAM2, PGK1, PGM1, PHKA1, PHKA2, PHKG2, POMGNT1, POMGNT2, POMT1, POMT2, POLG2, PLEC, PTRF,PUS1, PYGM, PMM2, PNPLA2, PNPT1, POLG, RBCK1, RYR1, SEPN1, SERAC1, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SIL1,,SLC19A3, SLC22A5, SLC25A20, SLC25A3, SLC25A4, SCN4A, SCO1, SCO2, SDHA, SDHAF1, STAC3, STIM1, SUCLA2, SUCLG1, , SURF1, SYNE1, SYNE2, TACO1, TAZ, TCAP, TIA1, TK2, TMEM43, TMEM5, TNPO3 , TPM2, TPM3, TRIM32, TRMU, TRAPPC11, TRPV4, TSFM, TPK1, TYMP, UQCRCQ, VCP, VMA21, VARS2, YARS2XK.

Anexo 6 Panel de Nefrología versión 5

ACTN4, AHI1, ALG5, ALG9, ALMS1, ANKS6, ARL13B, ARL6, ARMC4, ARMC9, ATP6V0A4, ATP6V1B1, B9D1, B9D2, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS11, BBS12, BBS2, BBS3, BBS4, BBS5, BBS6, BBS7, BBS8, BBS9, C21ORF59, C5ORF42, CC2D2A, CCDC103, CCDC114, CCDC28B, CCDC39, CCDC40, CCDC65, CCNO, CD2AP, CEP164, CEP290, CEP41, CEP83, CLCNKB, COL4A3, COL4A4, COL4A5, CSPP1, DMP1, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAH11, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAJB11, DNAL1, DRC1, DSTYK, DYX1C1, ENPP1, EXOC8, FGF23, FOXI1, GANAB, GLIS2, HEATR2, HNF1B, HYDIN, IFT140, INF2, INPP5E, INVS, IQCB1, KANK2, KIF7, LAMB2, LRRC6, LZTFL1, MAPKBP1, MKKS, MKS1, MUC1, NEK8, NME8, NPHP1, NPHP3, NPHP4, NPHP5, NPHS1, NPHS2, NUP107, NUP93, OFD1, PBX1, PHEX, PKD1, PKD2, PKHD1, REN, RPGRIP1L, RSPH1, RSPH4A, RSPH9, SDCCAG8, SLC12A3, SLC34A3, SLC4A1, SPAG1, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM67, TRIM32, TRIM8, TRPC6, TSC1, TSC2, TTC21B, TTC8, UMOD, WDPCP, WDR19, WDR72, WT-1, XPNPEP3, ZMYND10, ZNF423.

Anexo 7 Panel de dislipemia versión 1

ABCD1, APOA1, APOA5, APOB, APOC2, APOE, GPIHBP1, LDLR, LDLRAP1, LIAS, LIPA, LIPI, LMF1, LPL, MTPP, PCSK9.

Anexo 8- Panel de epilepsia (incluye migraña hemipléjica) versión 2

AARS, ABAT, ACOX1, ADAR, ADGRV1, ADRA2B, ADSL, AFG3L2, AKT1, AKT3, ALDH7A1, ALG13, AMT, AP3B2, ARFGEF2, ARHGEF9, ASAH1, ASH1L, ATP13A2, ATP1A2, ATP1A3, ATXN1, BRAT1, BTBD, CACNA1A, CACNA1H, CACNB4, CASK, CCM2, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNA2, CLCN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CNKSR2, CNPY3, CNTNAP2, COL4A1, COL4A2, CPA6, CSTB, CTNND2, CTSD, DARS2, DCX, DEPDC5, DHDDS, DMXL2, DNAJC5, DNMI1, EEF1A2, EFHC1, FANCL, FKBP, FKTN, FLNA, FMR1, FOLR1, GABRA1, GABRA5, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRG2, GAL, GBA, GJA3, GLDC, GLI3, GNAO1, GNAQ, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRN, HCN1, ICK, IFIH1, IQSEC2, JRK, KCNA1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, LARGE, LGI1, LMNB2, MAPK10, MBD5, MECP2, MFSD8, NDUFA1, NECAP1, NHLRC1, NPRL2, NPRL3, NTRK2, OCLN, PACS1, PAFAH1B1, PCDH19, PDCD10, PIGA, PIK3CA, PIK3R2, PLCB1, PNKP, PNPO, POLG, POMT1, POMT2, PPP3CA, PPT1, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, ROGDI, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN9A, SERPINI1, SIK1, SLC12A5, SLC13A5, SLC1A2, SLC25A22, SLC2A1, SLC33A1, SLC35A2, SLC6A1, SLC9A6, SMC1A, SNX27, SPTAN1, ST3GAL3, STX1B, STXBP1, SURF1, SYNGAP1, SYNJ1, SZT2, TBC1D24, TCF4, TPK1, TPP1, TREX1, TSC1, TSC2, TUBA1A, WDR45, WDR62, WWOX, YWHAG, ZEB2.

Anexo 9 Panel de Hematología no Oncológica versión 1

ABCB6, ABCG5, ABCG8, ACTN1, ADAMTS13, ANK1, ANKRD26, ANO6, AP3B1, BLOC1S3, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CSF3R, CXCR4, CYCS, DTNBP1, ELANE, EPB41, EPB42, ERCC4, ETV6, F11, F5, F7, F8, F9, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FLNA, G6PC3, GATA1, GATA2, GFI1, GFI1B, GP1BA, GP1BB, GP6, GP9, GYPC, HAX1, HBB, HBD, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, ITGA2B, ITGB3, JAGN1, JAK2, KCNN4, LAMTOR2, LYST, MAD2L2, MASTL, MECOM, MPL, MYH9, NBEAL2, P2RY12, PALB2, PIEZO1, RAB27A, RAC2, RAD51, RAD51C, RASGRP2, RHAG, RUNX1, SBDS, SLC2A1, SLC37A4, SLC4A1, SLX4, SPTA1, SPTB, SRC, TAZ, TBXA2R, TUBB1, UBE2T, USB1, VPS13B, VPS45, VWF, WAS, WIPF1, XRCC2.

ANEXO 10 – PANEL MODY versión 1

HNFA4, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, BLK, KCNJ11, ABCC8, PAX6, PPARG, EIF2AK3, GLIS3, INSR, AKT2.