



# **XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA.**

**EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCION  
HUMANA Y LA VIDA PERINATAL**

## **PROGRAMA DE ACTIVIDADES**

Aguascalientes.  
26 de noviembre al 01 de diciembre 2018



Asociación Mexicana  
de Genética Humana, A.C.



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

**XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA**  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

**PROGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>DÍA</b>	<b>ACTIVIDADES</b>
LUNES 26 NOVIEMBRE 08:00-20:00 hrs	<b>CURSO PRECONGRESO GENERAL</b> “ <b>APLICACIONES DE LA GENÉTICA EN PEDIATRÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA</b> ” UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES COORDINA: JAIME LÓPEZ
MARTES 27 NOVIEMBRE 09:00-18:00 hrs	<b>CURSOS PRECONGRESO ESPECIALIZADOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Curso 1.</b> Curso Internacional de Diagnóstico Prenatal. ○ Dora Gilda Mayén ○ San Marcos 6</li> <li>◆ <b>Curso 2.</b> TICS Aplicadas a la Dismorfología ○ José E. García, Ronny Kershenovich ○ San Marcos 8</li> <li>◆ <b>Curso 3.</b> FISH: Retos en la Era Citogenómica ○ Luz Garduño ○ San Marcos 7</li> <li>◆ <b>Curso 4.</b> Embriología y Genética en la patología embriofetal ○ Ricardo G. Cavazo ○ Salón Catrina</li> </ul>
MIÉRCOLES 28 NOVIEMBRE 8:00-21:30 hrs	<b>CURSOS PRECONGRESO ESPECIALIZADOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Curso 1.</b> Curso Internacional de Diagnóstico Prenatal. ○ Dora Gilda Mayén ○ San Marcos 6</li> <li>◆ <b>Curso 2.</b> TICS Aplicadas a la Dismorfología ○ José E. García, Ronny Kershenovich ○ San Marcos 8</li> <li>◆ <b>Curso 3.</b> FISH: Retos en la Era Citogenómica ○ Luz Garduño ○ San Marcos 7</li> <li>◆ <b>Curso 5.</b> Secuenciación Masiva y sus Aplicaciones ○ Haydeé Rosas ○ Salón Catrina</li> </ul> <p><b>09:00 APERTURA REGISTRO Y EXPOSICIÓN COMERCIAL</b>  <b>16:00-18:00</b> Inauguración  <b>SESIÓN SOLEMNE 50 ANIVERSARIO Y RECONOCIMIENTO A PROFESOR DISTINGUIDO</b>  <b>18:00-19:00 Plenaria: Genetics of Stillbirth</b>  L.E. Wilkins-Haug ○ San Marcos 4,5  <b>19:30-21:30</b> Cocktail de Bienvenida ○ Parque Tres Centurias</p>
JUEVES 29 NOVIEMBRE 07:00-22:30	<b>07:00-09:00</b> Carrera Conmemorativa por los 50 años de la AMGH ○ Blvd Luis Gil <b>09:30-11:00 Simposio 1. Alternatives to Prenatal Diagnosis</b> LE Wilkins-Haug, Lucas Otaño, Mónica Aguinaga ○ San Marcos 4,5 <b>Simposio 2. Actualidades en Genómica Estructural y funcional en enfermedades Multifactoriales.</b> Julián Ramírez, Guillermo Aquino, Samuel Canizales ○ San Marcos 6,7,8 <b>11:00-13:00 Trabajos libres Orales</b> ○ CC,GM,GR,CG San Marcos 6 ○ BM,GM, San Marcos 7 ○ FT,GP San Marcos 8 <b>13:00-14:00 Plenaria: Pistas Clave en el Diagnóstico Temprano de las MPS VI y IV-A</b> <b>¿Estamos dejando pasar fenotipos no clásicos?</b> Charles Marques Lorenço ○ San Marcos 4,5 <b>16:00-17:30 Trabajos libres en cartel.</b> ○ Área Comercial, San Marcos 1,2,3. Terraza <b>17:30-19:00</b> Asamblea Anual Consejo Mexicano de Genética A.C. ○ San Marcos 4,5 <b>19:30-22:30</b> Evento Cultural “Viva Aguascalientes” ○ Bodegas Origen
VIERNES 30 NOVIEMBRE 07:00-24:00	<b>07:00-09:00 TALLERES DESAYUNO:</b> ○ Bioética, San Marcos 6 ○ Dx Preimplantación, San Marcos 7 ○ Pérdida Gestacional, San Marcos 8 <b>09:30-11:00 Simposio 1. Abordaje del recién nacido y lactante con defectos congénitos en la era Genómica</b> ○ Victoria del Castillo, Verónica Morán, Esther Lieberman ○ San Marcos 4,5 <b>Simposio 2. Manejo integral del cáncer de mama en la era genómica</b> Silvia Vidal, Carmen Alaez, Ana Cristina Gómez ○ San Marcos 6,7,8 <b>11:00-13:00 Trabajos libres Orales</b> ○ GR, ELSA, San Marcos 6 ○ BM, San Marcos 7 ○ BM, GM, OG San Marcos 8 <b>13:00-14:00 Plenaria: Exome Sequencing in the fetus and newborn, for whom?</b> Ignatia Van den Veyver ○ San Marcos 4,5 <b>16:00-17:00 Plenaria: Integrating Carrier Screening into Routine Prenatal Care</b> Trudy McKanna ○ San Marcos 4,5 <b>17:00-18:00 Trabajos libres en cartel.</b> ○ Área Comercial, San Marcos 1,2,3. Terraza <b>18:00-19:30</b> Asamblea Anual AMGH ○ San Marcos 4,5 <b>21:30-02:00</b> Cena Baile Hotel Marriott ○ San Marcos
SÁBADO 01 DICIEMBRE 07:00-14:00	<b>07:00-09:00</b> Examen Práctico CMG <b>09:30-11:00 Trabajos libres Orales</b> ○ EM, San Marcos 6 ○ EG,BM, San Marcos 7 ○ EG,GP, San Marcos 8 <b>11:00-12:00 Plenaria: Chromosomal Mosaicism in Humans: Clinical Implications for Preimplantation Genetic Screening, Prenatal Diagnosis and Non-Invasive Prenatal Testing.</b> Brynn Levy ○ San Marcos 4,5 <b>12:00-14:00</b> Entrega Premios HMM, Premio de Carteles y Clausura ○ San Marcos 4,5



## Tabla de contenido

BIENVENIDA .....	3
MESA DIRECTIVA 2017-2019 .....	4
COMITÉ ORGANIZADOR .....	5
AGRADECIMIENTOS Y APOYOS INSTITUCIONALES .....	6
INVITADOS DE HONOR .....	7
CURSO PRECONGRESO.....	8
“APLICACIONES DE LA GENÉTICA EN PEDIATRÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA” .....	8
CURSOS PRECONGRESO ESPECIALIZADOS .....	9
CURSO INTERNACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRENATAL .....	10
CURSO –TALLER HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLUORESCENCIA: RETOS EN LA ERA CITOGENÓMICA .....	11
DISMORFOLOGÍAS Y TECNOLOGÍAS DE INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN.....	12
EMBRIOLOGÍA Y GENÉTICA EN LA PATOLOGÍA EMBRIOFETAL .....	13
CURSO –TALLER SECUENCIACIÓN MASIVA Y SUS APLICACIONES .....	14
TALLERES DESAYUNO .....	15
ASPECTOS BIOÉTICOS EN REPRODUCCIÓN, EDICIÓN GENÓMICA CON FINES REPRODUCTIVOS Y CUIDADOS PALIATIVOS PERINATALES.....	16
ESTUDIO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN, NUEVAS TECNOLOGÍAS Y REEMPLAZO MITOCONDRIAL .....	17
PÉRDIDA GESTACIONAL DE CAUSA GENÉTICA .....	18
CONFERENCIAS MAGISTRALES .....	19
SIMPOSIOS .....	20
Alternatives to Prenatal Diagnosis .....	21
Actualidades en Genómica Estructural y .....	22
Funcional en Enfermedades Multifactoriales .....	22
Abordaje Diagnóstico del Recién Nacido y Lactante con Defectos Congénitos en la Era Genómica .....	23
Manejo Integral de Cáncer de Mama en la Era Genómica .....	24
TRABAJOS LIBRES ORALES.....	25
TRABAJOS LIBRES EN CARTEL .....	35
BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS.....	36



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

**XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA**  
**“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”**

**Hotel Marriott, Aguascalientes, México**  
**Noviembre 26-Diciembre 01, 2018**

ONCOGENÉTICA (OG) .....	39
CITOGENÉTICA Y CÁNCER (CC) .....	41
CITOGENÉTICA (CG).....	41
GENÉTICA MÉDICA.....	44
GENÉTICA REPRODUCTIVA PRENATAL Y PERINATAL (GR) .....	50
GENÉTICA DE POBLACIONES Y EPIDEMIOLOGÍA (GP).....	50
ESTUDIOS GENÓMICOS (EG).....	52
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES (ELSA) .....	53
ESTUDIOS METABÓLICOS (EM) .....	54
FARMACOGENÉTICA Y TRATAMIENTO .....	55
EDUCACIÓN Y ARTE (EA).....	55





Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

**XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA**  
**“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”**

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

**BIENVENIDA**  
**XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA**  
**EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA**  
**PERINATAL**

Estimados Socios, Colegas, Congresistas y Acompañantes:

A nombre de la Mesa Directiva reciban una calurosa bienvenida a nuestro magno evento anual. A 50 años de su fundación, la Asociación Mexicana de Genética Humana organiza el XLIII Congreso Nacional de Genética con el tema **“El alcance de la Genética en la Reproducción humana y la vida perinatal”** en la ciudad de Aguascalientes con la presencia de alrededor de 700 asistentes y reconocidos profesores nacionales e internacionales.

En años recientes se ha presentado un avance vertiginoso en el área de la Reproducción humana y dado que la Genética tiene un papel fundamental en las diversas etapas de la procreación natural y asistida, pérdida gestacional, diagnóstico prenatal y pre-implantatorio y la vida perinatal, consideramos un tema idóneo para nuestra reunión anual por tratarse de un campo de oportunidad académica y de investigación para todos aquellos interesados en la Genética.

Por este motivo la mayoría de las ponencias estarán relacionadas con el tema de nuestro Congreso, si bien hemos considerado también incluir diferentes temas de interés en Genética humana.

Previo al inicio de nuestro evento central, se realizará un curso pre-congreso general con el apoyo de la Universidad Autónoma de Aguascalientes dirigido principalmente a estudiantes de pre y pos-grado y a otros especialistas interesados en la Genética humana. Posteriormente cinco cursos especializados, dos de ellos con invitados internacionales y puntaje para vigencia de certificación de los Consejos de Genética y Ginecología. Nuestro evento central ha sido especialmente preparado con conferencias magistrales y simposios de alto nivel, al igual que los talleres-desayuno.

Las actividades socioculturales que realizaremos incluyen una carrera conmemorativa por nuestro 50° Aniversario, coctel de bienvenida en el Parque 3 centurias emblemático paraje de la ciudad de Aguascalientes, el evento cultural en bodegas Origen del viñedo Santa Elena que nos dará un recorrido por la tradicional Feria y nos permitirá recordar a José Guadalupe Posada en un entorno interactivo en una típica fiesta mexicana.

El Estado de Aguascalientes ofrece a sus visitantes diversos destinos turísticos que incluyen desde paseos por la Ciudad, pueblos mágicos y ecoturismo.

Contamos con el apoyo de las autoridades del Estado que a través de la Oficina de Visitantes y Convenciones, nos han abierto sus puertas para gozar de este importante evento científico, en el magnifico escenario de su ciudad.

Les deseamos una grata estancia en este evento académico en el que la Mesa Directiva y el personal de apoyo hemos puesto nuestro mejor esfuerzo y dedicación.

***Dra. Dora Gilda Mayén Molina***

***PRESIDENTA AMGH 2017-2019***



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

## MESA DIRECTIVA 2017-2019

PRESIDENTA

***Dra. Dora Gilda Mayén Molina***

Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas

VICEPRESIDENTE

***Dr. José Elías García Ortiz***

División de Genética

Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), CMNO-IMSS

SECRETARIA

***Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa***

Unidad Médica de Investigación en Genética Humana

Hospital de Pediatría, CMN SXXI IMSS

TESORERA

***Dra. Leticia Flores Gallegos***

Hospital Ángeles Puebla

Cíclica, Centro Integral de Alta Especialidad

VOCAL REGIÓN CENTRO

***Dra. Dulce María Castro Cóyotl***

Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil, Teletón, Puebla

VOCAL REGIÓN CENTRO OESTE

***Dra. Lisette Arnaud López***

Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, “Dr. Juan I. Menchaca”

VOCAL REGIÓN NORTE

***Dr. Luis Daniel Campos Acevedo***

Facultad de Medicina,

Universidad Autónoma de Nuevo León

VOCAL REGIÓN SUR

***Dr. Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez***

Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud” Chiapas





Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

## COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Dora Gilda Mayén Molina. Presidenta de la AMGH

Dr. Jaime A. López Valdez, UAA/Centenario Hospital Miguel Hidalgo Ags

Dr. Francisco Javier Ruiloba Madero. Hospital Star Médica, Ags

Dr. Luis Daniel Macías Garnica. UAA

Dr. Alberto Macri Colucci.

Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa. AMGH

Dra. Leticia Flores Gallegos. AMGH

Dr. José Elías García Ortiz. AMGH

Dra. Dulce María Castro Cóyotl. AMGH

Dra. Lisette Arnaud López. AMGH

Dr. Luis Daniel Campos Acevedo. AMGH

Dr. Francisco G. Zúñiga Rodríguez. AMGH

Dra. Andrea Tortoriello Garza. UGA, HAL

M. en C. Rafael Hernández Víquez. HGM

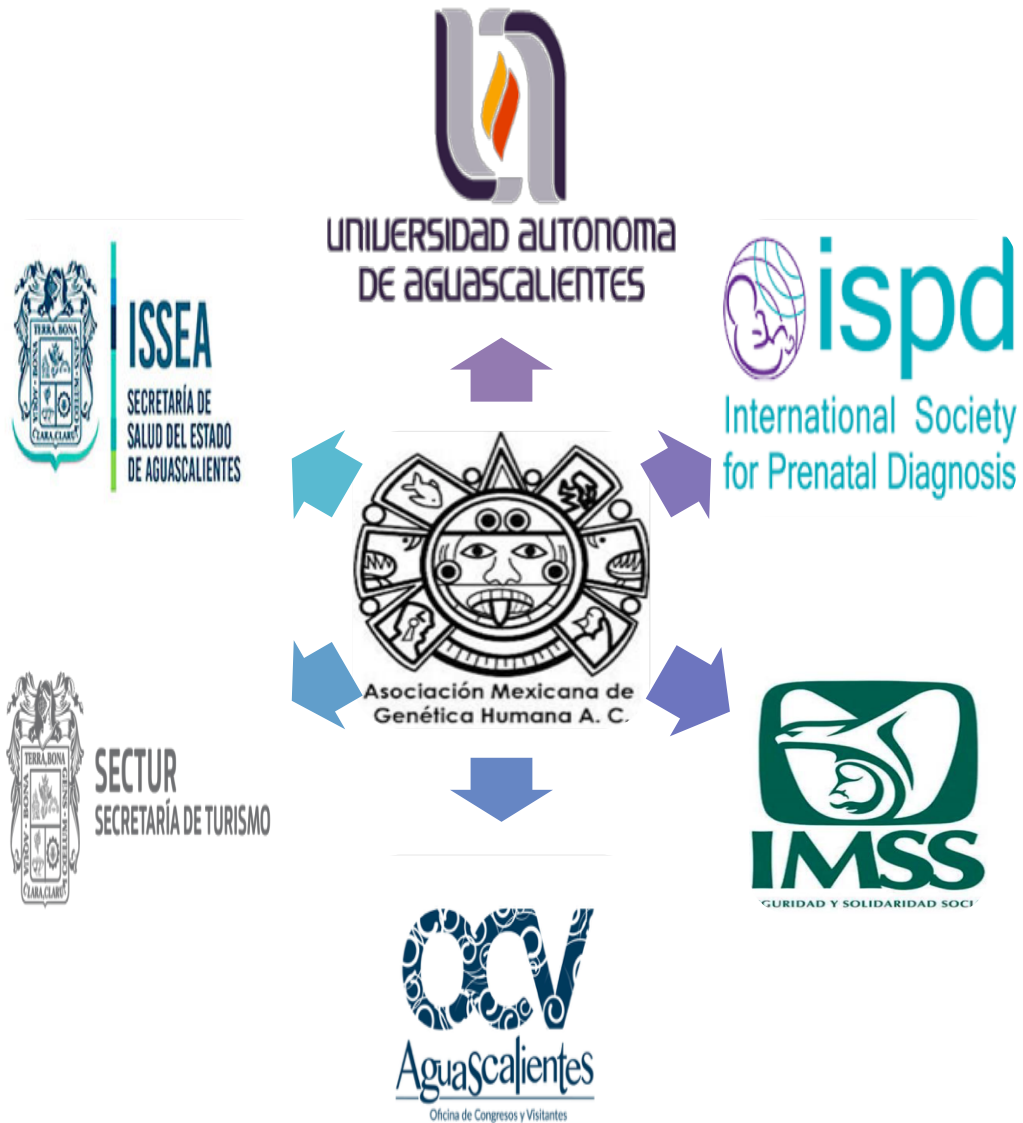


Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

## AGRADECIMIENTOS Y APOYOS INSTITUCIONALES







Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

XLIH CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

## INVITADOS DE HONOR

***C. P. Martín Orozco Sandoval***

Gobernador Constitucional del Estado de Aguascalientes

***Dr. Sergio Velázquez García***

Secretario de Salud y Dirección General de los Servicios de Salud  
del Estado de Aguascalientes

***C. Secretaria Irma Eugenia Medrano Parada***

Secretaria de Turismo del Estado de Aguascalientes

***Lic. Guillermo Luis Reed Frausto***

Director General de las Oficina de Convenciones y Visitantes del  
Estado de Aguascalientes

***Dr. en C. Francisco Javier Avelar González***

Rector de la Universidad Autónoma de Aguascalientes

***Dr. Jorge Prieto Macías***

Decano del Centro de Ciencias de la Salud,  
Universidad Autónoma de Aguascalientes

***Dr. Armando Ramírez Loza***

Director de Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes



**CURSO PRECONGRESO  
“APLICACIONES DE LA GENÉTICA EN PEDIATRÍA Y REPRODUCCIÓN  
HUMANA”**

**Coordina: Dr. Jaime Asael López Valdez  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
UNIDAD MÉDICO DIDÁCTICA. AUDITORIO “DR. ALFONSO PÉREZ ROMO”  
26 de noviembre de 2018**

**DIRIGIDO A:** Estudiantes y profesionales de área de la salud

<b>CONCEPTOS BÁSICOS EN GENÉTICA HUMANA</b>	
<b>HORA</b>	<b>TEMA / PONENTE</b>
07:30-08:00	REGISTRO
08:00-08:15	INAUGURACIÓN
08:15-08:45	<b>Bases moleculares de la herencia</b> <i>M. En C. Rafael Hernández Viquez, HGM</i>
08:45-09:30	<b>Diagnóstico de enfermedades genéticas: desde la clínica, dismorfología</b> <i>Dr. Jaime Asael Lopez Valdez, UAA</i>
09:30-10:00	<b>Diagnóstico de enfermedades genéticas: citogenética</b> <i>Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa, CMN SXXI IMSS</i>
10:00-10:45	<b>Diagnóstico de enfermedades genéticas: estudios moleculares y genómicos</b> <i>Dr. Luis Daniel Campos Acevedo, UANL</i>
10:45-11:00	RECESO
<b>APLICACIÓN DE LA GENÉTICA EN PEDIATRÍA</b>	
11:00-11:45	<b>Epidemiología de los defectos al nacimiento en México</b> <i>Dra. Mayra Gallegos Rivas, (León)</i>
11:45-12:30	<b>Alteraciones cromosómicas y desórdenes genómicos</b> <i>Dra. Dulce María Castro Coyotl, (Pue)</i>
12:30-13:15	<b>Más allá de la herencia mendeliana</b> <i>Dra. Isabel Moreno Vega, (Ags)</i>
13:15-14:00	<b>Manejo de los errores innatos de presentación aguda grave</b> <i>Dr. José Elías García Ortiz (CIBO, IMSS)</i>
14:00-15:00	<b>Comida con el experto “Mucopolisacaridosis”</b> <i>Dr. Douglas Colmenares</i>
15:00-15:45	<b>Enfermedades de curso crónico progresivo</b> <i>Dra. Lisette Arnaud López (GDL)</i>
15:45-16:15	<b>Neurogenética En Pediatría</b> <i>Dr. Francisco Zuñiga Rodríguez (Chiapas)</i>
<b>LA IMPORTANCIA DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA</b>	
16:15-17:00	<b>Diagnóstico y tamiz prenatal</b> <i>Dra. Leticia Flores Gallegos</i>
17:00-17:45	<b>Pérdida gestacional recurrente e infertilidad</b> <i>Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa</i>
17:45-18:00	RECESO
18:00-18:30	<b>Trastornos del desarrollo sexual</b> <i>Dr. Jaime Asael López Valdez</i>
18:30-19:15	<b>Terapéutica Genética</b> <i>Dr. José Elías García Ortiz</i>
19:15-20:00	<b>Aspectos bioéticos del asesoramiento genético</b> <i>Dra. Dora Gilda Mayén Molina</i>
20:00-20:15	CLAUSURA Y ENTREGA DE CONSTANCIAS





## **CURSOS PRECONGRESO ESPECIALIZADOS SEDE: HOTEL MARRIOTT, AGUASCALIENTES**

### **CURSO INTERNACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRENATAL**

- Coordina: Dra. Dora Gilda Mayén Molina
- 27 de Noviembre de 09:00-18:00 hrs y 28 de Noviembre de 08:00-12:20 hrs
- Salón San Marcos 6

### **FISH: RETOS EN LA ERA CITOGÉNOMICA**

- Coordina:QFB Luz María Garduño Zarazúa
- 27 de Noviembre de 09:00-19:00 hrs y 28 de Noviembre de 08:00-13:30 hrs
- Salón San Marcos 7

### **DISMORFOLOGÍA Y TECNOLOGÍAS DE INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN**

- Coordinan: Dr. José Elías García Ortiz y Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich
- 27 de Noviembre de 09:00-19:00 hrs y 28 de Noviembre de 09:00-15:00 hrs
- Salón San Marcos 8

### **EMBRIOLOGÍA Y GENÉTICA EN LA PATOLOGÍA EMBRIO FETAL**

- Coordina: Dr. Ricardo García Cavazos
- 27 de Noviembre de 08:30-18:00
- Salón Catrina

### **SECUENCIACIÓN MASIVA Y SUS APLICACIONES**

- Coordina: Dra. Haydeé Rosas Vargas
- 28 de Noviembre de 08:00-13:00 hrs
- Salón Catrina



**CURSO PRECONGRESO ESPECIALIZADO**  
***CURSO INTERNACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRENATAL***

Salón: San Marcos 6, Hotel Marriott Aguascalientes

**Coordinan: Dra. Dora Gilda Mayén Molina, Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas**

**Dra. Leticia Flores Gallegos, Hospital Ángeles Puebla**

**27 y 28 de Noviembre**

**Curso avalado por el Consejo Mexicano de Genética con valor de 15 (quince) puntos y por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia para renovación de la vigencia de la certificación.**

<b>MARTES 27</b>		<b>DIAGNÓSTICO PRENATAL EN MÉXICO</b>	
<b>HORA</b>	<b>TEMA/ PONENTE</b>		
09:00-09:20	REGISTRO Y ENTREGA DE MATERIAL		
09:20-09:40	EVALUACIÓN Y BIENVENIDA		
09:40-10:20	<b>Protocolo de abordaje obstétrico de la paciente con riesgo genético</b> <i>Dr. Francisco Ruiloba Madero (Ags)</i>		
10:20-11:00	<b>El impacto del ultrasonido estructural en el manejo integral del feto con malformaciones</b> <i>Dra. Leticia Flores Gallegos (Pue)</i>		
11:00-11:20	COFFEE BREAK		
11:20-12:00	<b>Tamiz bioquímico de primer y segundo trimestres</b> <i>Dra. Patricia Grether González (CDMX)</i>		
12:00-12:40	<b>El alcance del tamiz prenatal no invasivo (NIPS) y su implementación en México</b> <i>Dra. Dora Gilda Mayén Molina (CDMX)</i>		
12:40-13:20	<b>Retos en diagnóstico preimplantación</b> <i>Dra. Mónica Aguinaga Ríos (CDMX)</i>		
13:20-14:40	HORARIO DE COMIDA		
14:40-15:20	<b>La inversión de la “pirámide” en el control prenatal</b> <i>Dr. Gabriel Villagómez Martínez (NL)</i>		
15:20 –17:00	<b>Cirugía fetal en espina bífida. Experiencia en México</b> <i>Dr. J. Gerardo Sepúlveda González (NL)</i>		
17:00 –17:40	<b>Cuidados paliativos en la etapa perinatal</b> <i>Dra. Andrea Tortoriello Garza (CDMX)</i>		
17:40 –18:00	EVALUACIÓN Y ENTREGA DE CONSTANCIAS		

<b>MIÉRCOLES 28</b>		<b>“SCREENING AND DIAGNOSTIC TECHNOLOGIES IN PRENATAL DIAGNOSIS”</b>	
<b>HORA</b>	<b>TEMA/ PONENTE</b>		
08:00-08:05	<b>Welcome and Introduction</b>		
08:05-08:45	<b>Overview of non-invasive prenatal genetic screening for aneuploidy</b> <i>Dra. Louise E. Wilkins-Haug (EUA)</i>		
08:45-09:25	<b>Role of the 12th week scan in the era of NIPT</b> <i>Dr. Lucas Otaño (Argentina)</i>		
09:25-10:05	<b>Diagnosis of single gene disorders: WES, gene panels, non-invasive single gene disorder diagnosis and screening</b> <i>Dra. Ignatia Van den Veyver (EUA)</i>		
10:05-10:30	COFFEE BREAK		
10:30-11:10	<b>Genetic disorders and congenital heart defects</b> <i>Dra. Louise E. Wilkins-Haug (EUA)</i>		
11:10-11:40	<b>Update on diagnostic testing for genetic disorders in the fetus: Amnio, CVS, other procedures</b> <i>Dra. Ignatia Van den Veyver (EUA)</i>		
11:40-12:10	<b>The ethical challenges in prenatal diagnosis counseling.</b> <i>Dr. Lucas Otaño (Argentina)</i>		
12:10-12:20	CLAUSURA Y ENTREGA DE CONSTANCIAS		



**CURSO PRECONGRESO ESPECIALIZADO**  
***CURSO –TALLER HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLUORESCENCIA: RETOS EN LA ERA CITOGENÓMICA***

Salón: San Marcos 7, Hotel Marriott Aguascalientes

**Coordina: Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa**  
**Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN SXXI IMSS**  
**27 y 28 de Noviembre**

***Curso avalado por el Consejo Mexicano de Genética con valor de 15 (quince) puntos para renovación de la vigencia de la certificación***

Martes 27 de Noviembre de 2018	
Hora	Tema/ Ponente
09:00-09:30	REGISTRO
09:30-10:00	EVALUACIÓN INICIAL DE CONOCIMIENTOS
10:00-12:00	<b>Pretratamiento e Hibridación</b>
12:00-13:00	<b>Cromatina dinámica: Arquitectura, territorialidad y comportamiento cromosómico en interfase.</b> <i>Q.F.B. Luz Garduño Zarazúa, CMN SXXI IMSS</i>
13:00-14:00	<b>Fundamentos, metodología y aplicaciones de la hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH)</b> <i>Biól. Karem Nieto Martínez, Facultad de Medicina UNAM</i>
14:00-15:00	HORARIO DE COMIDA
15:00-16:00	<b>Mosaicismo somático por variaciones genómicas: mecanismos, consecuencias y diagnóstico por FISH</b> <i>Q.F.B. Beatriz Sánchez Lavariega, Genos Médica</i>
16:00-17:00	<b>Técnicas citogenómicas y su aplicación en Diagnóstico Prenatal para la detección de aneuploidías</b> <i>Biól. Ricardo Meléndez Hernández, Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas</i>
17:00-18:00	<b>Microscopía, espectros de fluorescencia e imagenología para FISH</b>
18:00-19:00	<b>Pérdida Gestacional y Citogenómica. Avances y Perspectivas</b> <i>Biól. Ricardo Meléndez Hernández, Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas</i>
Miércoles 28 de Noviembre de 2018	
Hora	Tema/ Ponente
08:00-09:30	<b>Lavados Post Hibridación y Detección de las sondas</b>
09:30-11:00	<b>Solución de problemas: Tips &amp; tricks</b> <b>Interpretación y nomenclatura: Elaboración de un informe de resultados</b> <i>Mesa redonda</i>
11:00-11:15	RECESO
11:15-12:15	<b>FISH: una herramienta para la investigación de biomarcadores y su utilidad en la medicina personalizada</b> <i>Biól. Karem Nieto Martínez, Facultad de Medicina UNAM</i>
12:15-12:30	Evaluación final
12:30-13:30	CLAUSURA Y ENTREGA DE CONSTANCIAS



**CURSO PRECONGRESO ESPECIALIZADO**  
***DISMORFOLOGÍAS Y TECNOLOGÍAS DE INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN***

Salón San Marcos 8, Hotel Marriott Aguascalientes

**Coordinan:** **Dres. Ronny Kershenovich Sefchovich**, Sociedad de Beneficencia Española,  
Ciudad de México  
**y José Elías García Ortiz**, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Guadalajara, Jal.  
**27 y 28 de Noviembre**

**Material necesario:** Laptop, dispositivo tipo iPad con conexión a internet y cuando menos un caso clínico problema (antropometría, fotografías faciales – frente y perfiles; datos clínicos básicos).

**Curso avalado por el Consejo Mexicano de Genética con valor de 15 (quince) puntos para renovación de la vigencia de la certificación**

<b>MARTES 27</b>	<b>TEMA/ PONENTE</b>
09:00-10:00	REGISTRO
10:00-10:30	BIENVENIDA Y EVALUACIÓN INICIAL DE CONOCIMIENTOS
10:30-11:00	<b>¿Por qué es importante la dismorfología en la era de las TICs?</b> <i>José Elías García Ortiz</i>
11:00-12:00	<b>Semiología dismorfológica</b> <i>Esther Lieberman Hernández</i>
12:00-13:00	<b>La importancia de la cara en la dismorfología</b> <i>Miguel Del Campo</i>
13:00-14:30	HORARIO PARA COMIDA
14:30-15:30	<b>Elaboración de árboles genealógicos con INVITAE</b> <i>Ronny Kershenovich Sefchovich</i>
15:30-16:30	<b>Semiología dismorfológica en manos y pies</b> <i>Luis Eduardo Becerra Solano</i>
16:30-17:00	COFFEE BREAK
17:00-18:00	<b>Semiología dismorfológica de genitales</b> <i>Gloria Eugenia Queipo García</i>
18:00-18:30	<b>Undiagnosed Disease Network International</b> <i>Edna Liliana Fernández Betancourt</i>
18:30-19:00	EVALUACIÓN DÍA 1
<b>MIÉRCOLES 28</b>	<b>TEMA/ PONENTE</b>
09:00-10:00	<b>FACE2GENE – Generalidades</b> <i>Nicole Fleisher</i>
10:00-11:00	<b>FACE2GENE – ¿Cómo funciona?</b> <i>Nicole Fleisher</i>
11:00-11:30	COFFEE BREAK
11:30-12:30	<b>Foro de casos FACE2GENE – Ejercicios</b> <i>Ronny Kershenovich Sefchovich</i>
12:30-14:00	<b>FORO DE CASOS PARTICIPANTES – CASOS REALES</b> <i>José Elías García Ortiz</i>
14:00-14:30	EVALUACIÓN DÍA 2
14:30-15:00	<b>Cierre y conclusiones</b> <i>TODOS LOS PROFESORES</i>



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

**CURSO PRECONGRESO ESPECIALIZADO**

***EMBRIOLOGÍA Y GENÉTICA EN LA PATOLOGÍA EMBRIOFETAL***

Salón Catrina, Hotel Marriott Aguascalientes

**Coordina: Dr. Ricardo García Cavazos**

**Facultad de Medicina, Instituto Politécnico Nacional**

**Profesores Adjuntos: Dr. Manuel Arteaga Martínez y Dra. Isabel García Peláez,**

**Facultad de Medicina, UNAM.**

**27 de Noviembre**

<b>HORA</b>	<b>TEMA/ PONENTE</b>
08:30-09:00	REGISTRO
09:00-10:00	<b>Introducción a los defectos al nacimiento: Genética, genómica y embriología</b> Dr. Ricardo García Cavazos
10:00-11:00	<b>La importancia de la atención pregestacional para la reducción de los defectos al nacimiento</b> Dr. Ricardo García Cavazos
11:00-11:30	<b>Coffee Break</b>
11:30-12:30	<b>Genoma y teratogénesis</b> Dra. Isabel García Peláez
12:30-13:30	<b>Embrio-genética del sistema nervioso</b> Dr. Ricardo García Cavazos
13:30-15:00	<b>Horario de Comida</b>
15:00-16:00	<b>Abordaje integral de la cardiogénesis hasta el nacimiento</b> Dr. Manuel Arteaga M
16:00-17:00	<b>Desarrollo, clasificación de los defectos del diafragma</b> Dr. Ricardo García Cavazos
17:00-18:00	<b>Desarrollo craneofacial y diagnóstico genético</b> Dr. Manuel Arteaga Martínez y Dra. Isabel García Peláez
18:00-18:30	Clausura y entrega de constancias



**CURSO PRECONGRESO ESPECIALIZADO**

***CURSO –TALLER SECUENCIACIÓN MASIVA Y SUS APLICACIONES***

Salón Catrina, Hotel Marriott Aguascalientes

**Coordina: Dra. Haydeé Rosas Vargas**

**Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN SXXI IMSS  
28 de Noviembre**

HORA	TEMA/ PONENTE
08:00-8:15	REGISTRO
08:15-08:45	<b>Introducción a la Secuenciación Masiva, conceptos básicos</b> <i>Dra. Carolina González/ Dr. Fco. Javier Gaytán</i> <i>Centro de Instrumentos, CMN SXXI,IMSS</i>
08:45-09:30	<b>Descripción del flujo de trabajo para los protocolos de secuenciación masiva</b> <b>Estándares de calidad para muestras de secuenciación masiva:</b> <b>Determinación de integridad y cuantificación de ácidos nucleicos RNA, DNA</b> <b>Generación de bibliotecas</b>  <i>Dra. Carolina González /Dr. Fco. Javier Gaytán</i> <i>Centro de Instrumentos, CMN SXXI,IMSS</i>
09:30-10:00	<b>Métricas de calidad de los datos de secuenciación</b>  <i>Dr. Víctor Flores López</i> <i>Genos Médica, Centro Especializado en Genética</i>
10:00-10:45	<b>Aplicaciones para Secuenciación Masiva de RNA</b> <b>RNASeq , Small RNA</b>  <i>Dr. Francisco. Javier Gaytán</i> <i>Centro de Instrumentos, CMN SXXI,IMSS</i>
11:00-11:45	<b>Aplicaciones para Secuenciación Masiva de DNA</b> <b>Genoma completo y Exoma</b>  <i>Dra. Carolina González, Centro de Instrumentos, CMN SXXI,IMSS</i>
11:45-12:30	<b>Análisis de datos derivados de secuenciación masiva y sus aplicaciones</b>  <i>Dr. Víctor Flores López</i> <i>Genos Médica, Centro Especializado en Genética</i>
12:30:13:00	<b>Aplicaciones clínicas de la secuenciación masiva y sus limitaciones</b>  <i>Dra. Haydeé Rosas</i> <i>Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN SXXI IMSS</i>





## TALLERES DESAYUNO

**SEDE: HOTEL MARRIOTT, AGUASCALIENTES**

**VIERNES 30 DE NOVIEMBRE 07:00-09:00 HRS**

### **TALLER I.**

**ASPECTOS BIOÉTICOS EN  
REPRODUCCIÓN, EDICIÓN  
GENÓMICA CON FINES  
REPRODUCTIVOS Y  
CUIDADOS PALIATIVOS  
PERINATALES**

- Coordina: Dra. Andrea Tortoriello Garza
- Salón San Marcos 6

### **TALLER II.**

**ESTUDIO GENÉTICO  
PREIMPLANTACIÓN,  
NUEVAS TECNOLOGÍAS Y  
REEMPLAZO  
MITOCONDRIAL**

- Coordina: Dra. Mónica Aguinaga Ríos
- Salón San Marcos 7

### **TALLER III.**

**PÉRDIDA GESTACIONAL DE  
CAUSA GENÉTICA**

- Coordina: Dra. Patricia Grether González
- Salón San Marcos 8



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

**TALLER DESAYUNO I**  
**VIERNES 30 DE NOVIEMBRE 07:00-09:00 hrs**  
**Salón San Marcos 6**

***ASPECTOS BIOÉTICOS EN REPRODUCCIÓN, EDICIÓN GENÓMICA  
CON FINES REPRODUCTIVOS Y CUIDADOS PALIATIVOS  
PERINATALES***

Coordina:

**Dra. Andrea Tortoriello Garza**  
Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas

**1. Edición Genómica con fines reproductivos**

- Dra. María de Lourdes González del Rincón
- Universidad Panamericana

**2. Dilemas bioéticos al final de la vida**

- Dra. María Elizabeth de los Ríos Uriarte
- Universidad Anahuac

**3. Cuidados Paliativos Perinatales**

- Dra. Andrea Tortoriello Garza
- Hospital Ángeles Lomas



**TALLER DESAYUNO II**  
**VIERNES 30 DE NOVIEMBRE 07:00-09:00 hrs**  
**Salón San Marcos 7**

***ESTUDIO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN, NUEVAS  
TECNOLOGÍAS Y REEMPLAZO MITOCONDRIAL***

Coordina:

**Dra. Mónica Aguinaga Ríos**

Departamento de Genética y Genómica Humana  
Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes

**Mosaicismo embrionario: Controversias en  
relación a la transferencia de embriones  
aneuploides y mosaicos de aneuploidías**

- Dr. Alejandro Chávez Badiola
- New Hope Fertility Center

**Estudio Genético Preimplantación de  
aneuploidías y detección de enfermedades  
monogénicas**

- Dr. Francisco Rocha Cárdenas
- Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana

**Reemplazo Mitocondrial**

- Dr. Alejandro Chávez Badiola, New Hope, Fertilty Center

**Estudio Genético Preimplantación no  
invasivo**

- Dr. Alejandro Chávez Badiola, New Hope, Fertilty Center
- Dra. Mónica Aguinaga Ríos, InPer IER



**TALLER DESAYUNO III**  
**VIERNES 30 DE NOVIEMBRE 07:00-09:00 hrs**  
**Salón San Marcos 8**

***PÉRDIDA GESTACIONAL DE CAUSA GENÉTICA***

Coordina:

**Dra. Patricia Grether González**

Laboratorio Diagen, Hospital ABC, México

**Pérdida gestacional temprana Caso clínico y discusión**

- Dra. Liliana Fernández Hernández
- Instituto Nacional de Pediatría

**Pérdida gestacional tardía Caso clínico y discusión**

- Dra. Rosalba Sevilla Montoya
- Instituto Nacional de Perinatología

**Diagnóstico genético pre-implantación en el manejo de la PGR**

- Dra. Patricia Grether González

**Significado clínico de variantes de riesgo (MTHFR, trombofilias, VEGF)**

- Dra. Liliana Fernández Hernández
- Instituto Nacional de Pediatría

**Tamizaje genético de portadores. ¿A quién, cuándo, qué tipo?**

- Dra. Rosalba Sevilla Montoya
- Instituto Nacional de Perinatología



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

## CONFERENCIAS MAGISTRALES

### SALÓN SAN MARCOS 4 y 5



#### GENETICS OF STILLBIRTH

- Dra. Louise E. Wilkins-Haug
- Brigham and Women's Hospital
- Director, Maternal Fetal Medicine Boston, MA, USA
- Miércoles 28 de Noviembre 18:00-19:00



#### PISTAS CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LAS MPS VI Y IV-A ¿ESTAMOS DEJANDO PASAR FENOTIPOS NO CLÁSICOS?

- Dr. Charles Marques Lourenço
- University of Sao Paulo, Brasil
- Jueves 29 de Noviembre 13:00-14:00



#### EXOMA SEQUENCING IN THE FETUS AND NEWBORN, FOR WHOM?

- Dra. Ignatia Barbara Van den Veyver
- Baylor College of Medicine
- Viernes 30 de Noviembre 13:00-14:00



#### INTEGRATING CARRIER SCREENING INTO ROUTINE PRENATAL CARE.

- Dra. Trudy A. Mckanna
- Manager, Medical Science Liaison Natera, Rockford, MI
- Viernes 30 de Noviembre 16:00-17:00



#### CHROMOSOMAL MOSAICISM IN HUMANS: CLINICAL IMPLICATIONS FOR PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING. PRENATAL DIAGNOSIS AND NON INVASIVE PRENATAL TESTING

- Dr. Brynn Levy
- Columbia University Medical Center
- Sábado 1 de Diciembre, 11:00-12:00



## SIMPOSIOS

### JUEVES 29 DE NOVIEMBRE 09:30-11:00hrs

#### I. Alternatives to Prenatal Diagnosis

Dra. LE. Wilkings-Haug  
Dra. Mónica Aguinaga Ríos  
Dr. Lucas Otaño

Salón San Marcos 4 y 5

#### II. Actualidades en Genómica Estructural y Funcional en Enfermedades Multifactoriales

Dr. Julián Ramírez Bello  
Dr. G Aquino Jarquín  
Dr. Samuel Canizales

Salón San Marcos 6, 7 y 8

### VIERNES 30 DE NOVIEMBRE 09:30-11:00 hrs

#### III. Abordaje del recién nacido y lactante con defectos congénitos en la era genómica

Dra. Victoria del Castillo  
Dra. Verónica F. Morán  
Dra. Esther Lieberman

Salón San Marcos 4 y 5

#### IV. Manejo integral de Cáncer en la era genómica

Dra. Silvia Vidal  
Dra. Carmen Aláez  
Dra. A C Gómez Arteaga

Salón San Marcos 6, 7 y 8





Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

**SIMPOSIO I**  
**JUEVES 29 DE NOVIEMBRE 09:30-11:00**  
**Salón San Marcos 4 y 5**

*Alternatives to Prenatal Diagnosis*

Coordina:

**Dra. Mónica Aguinaga Ríos**

Departamento de Genética y Genómica Humana  
Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes

1. Pre-implantation genetic diagnosis (PGD)

- Dra. Louise E. Wilkins-Haug
- Brigham and Women’s Hospital
- Director, Maternal Fetal Medicine Boston, MA, USA

2. What are the biologic drivers of discordant NIPT results?

- Dr. Lucas Otaño
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

3. Implementing the prenatal diagnosis of monogenic disorders

- Dra. Mónica Aguinaga Ríos
- Instituto Nacional de Perinatología
- Isidro Espinosa de los Reyes, México



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

**SIMPOSIO II**  
**JUEVES 29 DE NOVIEMBRE 09:30-11:00**  
**Salón San Marcos 6, 7 y 8**

*Actualidades en Genómica Estructural y  
Funcional en Enfermedades Multifactoriales*

Coordina:

**Dr. Julián Ramírez Bello**

Titular de la Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y  
Endócrinas  
Hospital Juárez de México

1. Estudios asociación del genoma completo y de gen  
candidato: Impacto en la identificación de *loci*  
involucrados en las enfermedades multifactoriales

- Dr. Julián Ramírez
- Hospital Juárez de México

2. Genómica y metabolómica asociada con obesidad

- Dr. Samuel Canizales Quinteros
- Unidad Genómica de Poblaciones Aplicadas a la Salud
- Facultad de Química, UNAM-INMEGEN

3. Edición genómica de microRNAs oncogénicos,  
mediante la tecnología de CRISPR/Cas9

- Dr. Guillermo Aquino Jarquín
- Laboratorio de Investigación Genómica, Genética y Bioinformática
- Hospital Infantil de México



**SIMPOSIO III**  
**VIERNES 30 DE NOVIEMBRE 09:30-11:00**  
**Salón San Marcos 4 y 5**

*Abordaje Diagnóstico del Recién Nacido y Lactante con Defectos  
Congénitos en la Era Genómica*

Coordina:

**Dra. Victoria del Castillo Ruiz**

Departamento de Genética, Instituto Nacional de Pediatría

1. Impronta genómica y su relevancia en el  
crecimiento y desarrollo

- Dra. Verónica F. Morán Barroso
- Servicio de Genética, Hospital General de México

2. El bebé metabólico

- Dra. Esther Lieberman Hernández
- Departamento de Genética, Instituto Nacional de Pediatría

3. Citogenética y citogenómica en la clínica

- Dra. Victoria del Castillo Ruiz
- Instituto Nacional de Pediatría



**SIMPOSIO IV**  
**VIERNES 30 DE NOVIEMBRE 09:30-11:00**  
**Salón San Marcos 6, 7 y 8**

*Manejo Integral de Cáncer de Mama en la Era Genómica*

Coordina:  
**Dra. Silvia Vidal Millán**  
Instituto Nacional de Cancerología

1. El Impacto de los Estudios Moleculares en la Evaluación de Riesgo

- Dra. Carmen Aláez Verson
- Instituto Nacional de Medicina Genómica

2. Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama antes y después de tratamientos sistémicos

- Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez
- Instituto Nacional de Perinatología

3. Asesoramiento Genético en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario: aspectos éticos y sociales.

- Dra. Silvia Vidal Millán
- Instituto Nacional de Cancerología



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA  
“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

## TRABAJOS LIBRES ORALES

Día	Áreas	Salón	Coordinadores
Jueves 11:00- 13:00	CC, GM, GR, CG	San Marcos 6	M. en C. Alicia Beatriz Cervantes Peredo Dra. Doris del Carmen Pinto Escalante
	BM,GM	San Marcos 7	Dra. Ariadna González del Ángel Dr. Miguel Ángel Alcántara Ortigoza
	FT, GP	San Marcos 8	Dra. Marisol López López Dr. Aurelio Jara Prado
Viernes 11:00- 13:00	GR, ELSA	San Marcos 6	Dr. Raúl Piña Aguilar Dra. Leticia Flores Gallegos
	BM	San Marcos 7	Dra. Cristina Villanueva Mendoza Dra. Alejandra Camacho Molina
	BM, GM, OG	San Marcos 8	Dra. Benilde García de Teresa Dr. José Sánchez Corona
Sábado 09:30- 11:00	EM	San Marcos 6	Dr. Jaime Asael López Valdez Dra. Lisette Arnaud López
	EG,BM	San Marcos 7	Dra. Haydeé Rosas Vargas Dr. Luis Eduardo Figuera Villanueva
	EG, GP	San Marcos 8	Dra. Leda Carolina Torres Maldonado Dra. María Teresa Villarreal Molina



<b>JUEVES 29 DE NOVIEMBRE</b>		
<b>SALÓN: SAN MARCOS 6</b>		
<b>ÁREA: CITOGENÉTICA, GENÉTICA MÉDICA Y GENÉTICA REPRODUCTIVA</b>		
<b>Coordinadores: M. en C. Alicia Beatriz Cervantes Peredo, y Dra. Doris del Carmen Pinto Escalante</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>HORARIO</b>	<b>TRABAJO</b>
CC01	11:15-11:30	<b>ESTUDIO CITOGENÉTICO EN ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI</b> Miguel Ángel Martínez Martínez <sup>1</sup> , Silvia R. Sánchez Sandoval <sup>2</sup> , Bertha Molina Álvarez <sup>2</sup> , Sara Frías Vázquez <sup>3</sup> <sup>1</sup> Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM, <sup>2</sup> Instituto Nacional de Pediatría, <sup>3</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
GM01	11:30-11:45	<b>CARACTERIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS CONGÉNITAS EN UNA SERIE DE CASOS CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNVs)</b> Marcy Viviana Acosta Acero <sup>1</sup> , Alan Cárdenas Conejo <sup>1</sup> , Juan Carlos Huicochea Montiel <sup>1</sup> , Ana Claudia Velázquez Wong <sup>2</sup> Luz María Garduño Zarazúa <sup>2</sup> , Ma. Antonieta Araujo Solís <sup>1</sup> , Haydeé Rosas Vargas <sup>2</sup> Departamento clínico de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS <sup>1</sup> Unidad de Investigación Médica en Genética Humana <sup>2</sup> , Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
CG01	11:45-12:00	<b>VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER Y CARIOTIPO 45,X. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO</b> (1) Leda Torres, (1) Rehotbevely Barrientos, (1) Silvia Sánchez, (2) Camilo Villarroel, (1) Bertha Molina, (3) Lorena Orozco, (4) Alessandra Carnevale, (5) Ana Paula González, (5) Nelly Altamirano, (1,6) Sara Frías. 1) Laboratorio de Citogenética, Subdirección de Investigación Médica, (2) Departamento de Genética Humana, Subdirección de Investigación Médica. (3) Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. (4) Enfermedades Mendelianas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. (5) Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, (6) Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
GR01	12:00-12:15	<b>PROPUESTA DE ABORDAJE GENÉTICO DE LAS PÉRDIDAS GESTACIONALES TEMPRANAS</b> Sevilla Montoya R, Martínez Juárez A, Monroy Muñoz I, Pérez Durán J, Quintana Palma M, Ibañez Salvador JC, Valdespino Vázquez Y, Aguinaga Ríos M. Departamento de Investigación en Genética Humana, Instituto Nacional de Perinatología. México CDMX
GR02	12:15-12:30	<b>EL ANÁLISIS MOLECULAR DE PÉRDIDAS GESTACIONALES UTILIZANDO AMPLIFICACIÓN MÚLTIPLE DE SONDAS LIGADAS (MLPA): COMPLEMENTO DEL ANÁLISIS CITOGENÉTICO</b> Javier P. Durán, Irma Monroy Muñoz, Rosalba Sevilla Montoya, Jorge Cerón Albarrán, Mónica Aguinaga Ríos Departamento de Genética Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes
CG02	12:30-12:45	<b>DEVELOPMENTAL GENOME ANATOMY PROJECT (DGAP): ALMOST TWO DECADES OF GENE DISCOVERY AND DEVELOPMENT OF CYTOGENOMICS</b> Raul E. Piña-Aguilar <sup>1,2</sup> , Eric C. Liao <sup>3</sup> , James F. Gusella <sup>2,3</sup> , Michael E. Talkowski <sup>2,3</sup> , Cynthia C. Morton <sup>1,2</sup> <sup>1</sup> Brigham and Women's Hospital, <sup>2</sup> Harvard Medical School, <sup>3</sup> Massachusetts General Hospital Boston, MA, United States





<b>JUEVES 29 DE NOVIEMBRE</b>		
<b>SALÓN: SAN MARCOS 7</b>		
<b>ÁREA: BIOLOGÍA MOLECULAR, GENÉTICA MÉDICA</b>		
<b>Coordinadores: Dra. Ariadna González del Ángel, Dr. Miguel Ángel Alcántara Ortigoza</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>HORARIO</b>	<b>TRABAJO</b>
BM01	11:15-11:30	<b>ANÁLISIS DE LOS GENES CANDIDATO <i>Hoxa2</i>, <i>Tcof1</i>, <i>Sall1</i>, <i>Eya1</i> Y <i>Tbx1</i> EN PACIENTES MEXICANOS CON MICROTIA</b> <b>Bernardette Estandía Ortega</b> , Ariadna González del Ángel, Liliana Fernández Hernández, Miriam Erandi Reyna Fabián, José Antonio Velázquez Aragón, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría
BM02	11:30-11:45	<b>ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DEL SÍNDROME DE CHARGE EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”</b> <b>Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón</b> <sup>1</sup> , Ma. Teresa Villareal-Molina <sup>2</sup> , Alessandra Carnevale-Cantoni <sup>2</sup> , Nidia Escobar-Hernández <sup>1</sup> , Ma. Del Carmen Sierra-Romero <sup>1</sup> , Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara <sup>3</sup> , Sandra E. Sánchez Camacho <sup>1</sup> , Leonor Jacobo-Albavera <sup>2</sup> , Mayra Domínguez-Pérez <sup>2</sup> , Erick Mendoza Mendoza <sup>1</sup> Hospital General “Dr. Manuel Gea González” <sup>1</sup> , INMEGEN <sup>2</sup> , Hospital para el Niño de Toluca, IMIEM <sup>3</sup> .
GM02	11:45-12:00	<b>SÍNDROME ROBINOW AUTOSÓMICO DOMINANTE EN UN PACIENTE MEXICANO CON UNA VARIANTE NO REPORTADA EN <i>WNT5A</i> Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO.</b> <b>Coztli Ocelotl Azotla Vilchis</b> <sup>1</sup> , América Liliana Miranda Lora <sup>2</sup> , Víctor Missael Flores López <sup>3</sup> . <sup>1</sup> Genética Médica, Genos Médica, <sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil de México/Sequoia, <sup>3</sup> Departamento de Bioinformática, Genos Médica.
GM03	12:00-12:15	<b>SÍNDROME DE LEIGH POR DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA E1 - ALFA, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.</b> <b>Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez</b> <sup>1</sup> , Joaquín Núñez Gómez <sup>2</sup> , Ixiu del Carmen Cabrales Guerra <sup>1</sup> , Alejandra Camacho Molina <sup>1</sup> . Servicios de: Neurogenética <sup>1</sup> , Neuroradiología <sup>2</sup> del Instituto Nacional de Neurología “Manuel Velasco Suárez”.
GM04	12:15-12:30	<b>IMPACTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 EN LA EXPRESIÓN DE <i>FOXP3</i> Y <i>ANFIREGULINA</i> COMO MARCADORES DE LINFOCITOS T INVOLUCRADOS EN LA REGENERACIÓN MUSCULAR EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE</b> <b>Thania Ordaz Robles</b> , Maricela Rodríguez Cruz, Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Ma. Antonieta Aráujo Solís. Departamento de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.
GM05	12:30-12:45	<b>AUSENCIA DE CORRELACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES AUDIOLÓGICAS Y VESTIBULARES DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 CON EL NÚMERO DE REPETIDOS DEL GEN <i>DMPK</i></b> <b>María de la Luz Arenas-Sordo</b> , Diana Gutiérrez-Tinajero, Marla Trujillo-Bracamontes, Berenice Rivera-Mercado, Adriana Martínez García-Ramos, Oscar Hernández-Hernández, Jonathan J Magaña-Aguirre. Instituto Nacional de Rehabilitación. Departamentos de Genética, Audiología y Otoneurología.



<b>JUEVES 29 DE NOVIEMBRE</b> <b>SALÓN: SAN MARCOS 8</b> <b>ÁREA: FARMACOGENÓMICA Y TRATAMIENTO, GENÉTICA DE POBLACIONES</b> <b>Coordinadores: Dra. Marisol López López, Dr. Aurelio Jara Prado</b>		
CLAVE	HORARIO	TRABAJO
FT01	11:15-11:30	<b>VARIABILIDAD GENÉTICA ENTRE MESTIZOS Y POBLACIONES ÍNDIGENAS DE MEXICO BASADA EN TRES VARIANTES DE ABCB1.</b> <b>Marisol López López<sup>1</sup></b> , Alberto Ortega Vázquez <sup>1</sup> , Alma Faviola Favela Mendoza <sup>2</sup> , Ingrid Fricke Galindo <sup>1</sup> , Gabriela Martínez Cortés <sup>2</sup> , Héctor Rangel-Villalobos <sup>2</sup> <sup>1</sup> Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México (CDMX), México; <sup>2</sup> Instituto de Investigación en Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCiénega-UdeG), Jalisco, México.
FT02	11:30-11:45	<b>ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE c.3435T&gt;C DE ABCB1 SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ÁCIDO VALPROICO EN PACIENTES CON EPILEPSIA.</b> <b>Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup></b> , Pablo Escobedo Cuevas <sup>1</sup> , Ingrid Fricke Galindo <sup>1</sup> , Iris E. Martínez Juárez <sup>2</sup> , Nancy Monroy Jaramillo <sup>3</sup> , Helgi Jung Cook <sup>4</sup> , Marisol López López <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México (CDMX), México; <sup>2</sup> Lab. de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN), CDMX, México; <sup>3</sup> Depto. de Neurogenética, (INNN), CDMX, México. <sup>4</sup> Lab. de Neuropsicofarmacología, INNN, Ciudad de México, México.
GP01	11:45-12:00	<b>ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A POLIDACTILIA PREAXIAL</b> <b>Dr. Genaro Rodríguez Uribe*</b> , TS. Leonora Luna, Dr. Osvaldo M. Mutchinick, Dra. Jazmín Arteaga Vázquez**. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Departamento de Genética.
GP02	12:00-12:15	<b>LOS POLIMORFISMOS EN LAS GLUTATIÓN-S-TRANSFERASAS Y TABAQUISMO MATERNO CONFIEREN RIESGO PARA LABIO Y PALADAR HENDIDO</b> <b>Mariana G. Lecourtois Amézquita<sup>1,3</sup></b> , Keila Medina Aguilar <sup>2,3</sup> , Betzaida Cuevas-Córdo Juan Santiago-García <sup>3</sup> <sup>1</sup> Doctorado y <sup>2</sup> Maestría en Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, <sup>3</sup> Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., <sup>4</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica, CDMX.
GP03	12:15-12:30	<b>EFFECTO DEL SNP rs12943590 DEL GEN MATE2-K EN POBLACIÓN ESTUDIANTIL UNIVERSITARIA DEL SURESTE MEXICANO</b> <b>Carmona-Guzmán Moisés R.<sup>1</sup></b> , Pedraza-Montero Pascual <sup>1</sup> , Hernández-Jiménez Diana C. <sup>1</sup> , Hernández-Gammas Hernán E. <sup>1</sup> , Pascual-Cruz Deyvie A. <sup>1</sup> , Castro-Pastrana Lucila I. <sup>2</sup> , Martínez-Abundis Eduardo <sup>3</sup> , De la Cruz-Hernández Erick N. <sup>3</sup> , Gómez-Crisóstomo Nancy P. <sup>3</sup> , Flores-Dorantes Ma. Teresa <sup>1</sup> .
GP04	12:30-12:45	<b>VARIANTES GENÉTICAS DEL SISTEMA DOPAMINERGICO Y SEROTONINERGICO Y RASGOS DE PERSONALIDAD EN ESCOLARES CON Y SIN OBESIDAD DE YUCATÁN</b> <b>Rodrigo Rubi-Catellanos<sup>1</sup></b> , Luis Vázquez Pérez <sup>1</sup> , Lizbeth González Herrera <sup>1</sup> , Gerardo Pérez Mendoza <sup>1</sup> , Andrés Guzmán Aguilar <sup>1</sup> , Mónica Hattori Hara <sup>2</sup> , Doris Pinto Escalante <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Laboratorio de Genética del Centro de Investigaciones Regionales Biomédicas “Hideyo Noguchi”. <sup>2</sup> Programa Integral de Atención a la Obesidad Infantil de Yucatán (PIAOIY) de la Secretaría de Educación de Gobierno del Estado de Yucatán (SEGELY).



<b>VIERNES 30 NOVIEMBRE</b>		
<b>SALÓN: SAN MARCOS 6</b>		
<b>ÁREA: GENÉTICA REPRODUCTIVA Y ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, SOCIALES Y ASESORAMIENTO GENÉTICO</b>		
<b>Coordinadores: Dr. Raúl Piña Aguilar y Dra. Leticia Flores Gallegos</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>HORARIO</b>	<b>TRABAJO</b>
GR03	11:15-11:30	<b>CORRELACIÓN PRENATAL Y POSNATAL DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS LETALES</b> <b>Jéssica Cristina Armijos Torres</b> <sup>1</sup> , Sandra Acevedo Gallegos <sup>2</sup> , Mónica Aguinaga Ríos <sup>1</sup> 1) Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, 2) Departamento Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
GR04	11:30-11:45	<b>DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIÓN DE ANEUPLOIDIAS: UN AÑO DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA.</b> <b>Leslie Patrón-Romero</b> , Horacio Almanza-Reyes, José Hernández-Ledezma, Fabián Walters-Arballo. Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Clínica Fertilité, Hospital Ángeles Tijuana
GR05	11:45-12:00	<b>IDENTIFICACIÓN PERINATAL DE DESBALANCES GENÓMICOS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA EN UNA MUESTRA DE FETOS Y RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN EL INPER.</b> <b>Carmen Cerecedo</b> <sup>1</sup> , Irma Eloisa Monroy-Muñoz <sup>2</sup> , Diana Gabriela Rogel-Ayala <sup>2</sup> , Juan Carlos Ibañez-Salvador <sup>2</sup> , María de Jesús Zavaleta-Abreu <sup>2</sup> , Guadalupe Razo-Aguilera <sup>2</sup> , Rosalba Sevilla-Montoya <sup>2</sup> , Alejandro Martínez-Juárez <sup>2</sup>
GR06	12:00-12:15	<b>UTILIDAD CLÍNICA DE LA TÉCNICA MLPA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN FETOS CON TAMIZ PRENATAL POSITIVO EN UNA MUESTRA DE PACIENTES MEXICANAS</b> <b>Irma Eloisa Monroy-Muñoz</b> <sup>1</sup> , Carlos Noé Farfán-Morales <sup>2</sup> , Diana Gabriela Rogel-Ayala <sup>1</sup> , Juan Carlos Ibañez-Salvador <sup>1</sup> , María de Jesús Zavaleta-Abreu <sup>1</sup> , Guadalupe Razo-Aguilera <sup>1</sup> , Cristhian Enrique Portugal-Cruz <sup>3</sup> , Alejandro Martínez-Juárez <sup>1</sup> <sup>1</sup> Departamento de Genética y Genómica Humana. Instituto Nacional de Perinatología, <sup>2</sup> Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular. CINVESTAV <sup>3</sup> Departamento de Medicina Materno Fetal. Instituto Nacional de Perinatología.
GR07	12:15-12:30	<b>ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE FETAL EN UN PERIODO DE DOS AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA.</b> <b>Mónica Aguinaga Ríos</b> <sup>1</sup> , Daniela Medina Castro <sup>1</sup> , M. Yolotzín Valdespino Vázquez <sup>2</sup> , Salvador Espino y Sosa <sup>3</sup> , Rosalba Sevilla Montoya <sup>1</sup> , Irma E. Monroy Muñoz <sup>1</sup> , J. David Soriano Jiménez <sup>2</sup> , A.Cecilia Helguera Repetto <sup>4</sup> , Javier Pérez Durán <sup>1</sup> , Maria Cervantes Sodi <sup>1</sup> , Luisa F. Mariscal Mendizábal <sup>1</sup> , Mauricio R. Murillo Vilches <sup>1</sup> , D. Gabriela Rogel Ayala <sup>1</sup> , Jorge Arturo Cardona Pérez <sup>5</sup> . Departamento de Genética <sup>1</sup> , Patología <sup>2</sup> , Subdirección de Investigación Clínica <sup>3</sup> , Biología Celular <sup>4</sup> y Dirección General <sup>5</sup> . Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes.
ELSA01	12:30-12:45	<b>ASESORAMIENTO GENÉTICO Y CUIDADOS PALIATIVOS COMO UNA PROPUESTA BIOÉTICA PARA EL MANEJO DEL EMBARAZO CON FETOS CON ANEUPLOIDÍAS</b> <b>Andrea Tortoriello Garza</b> <sup>1</sup> , Antonio Paz Martínez <sup>1</sup> , Ricardo Meléndez Hernández <sup>1</sup> , Samuel Karchmer Krivitsky <sup>2</sup> , Dora Gilda Mayén Molina <sup>1</sup> <sup>1</sup> Unidad de Genética Aplicada, Hospital Ángeles Lomas, <sup>2</sup> CEPAM, Hospital Ángeles Lomas



<b>VIERNES 30 DE NOVIEMBRE</b>		
<b>SALÓN: SAN MARCOS 7</b>		
<b>ÁREA: BIOLOGÍA MOLECULAR (BM)</b>		
<b>Coordinadoras: Dra. Cristina Villanueva Mendoza y Dra. Alejandra Camacho Molina</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>HORARIO</b>	<b>TRABAJO</b>
BM03	11:15-11:30	<b>SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN EN DISTROFIAS DE RETINA HEREDITARIAS</b> <b>Cristina Villanueva-Mendoza</b> <sup>1</sup> , Vianney Cortés-González <sup>1</sup> , Martha De Castro Miró <sup>2,3</sup> , Roser González Duarte <sup>2,3</sup> . <sup>1</sup> Departamento de Genética, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P.; <sup>2</sup> Facultad de Biología, Universidad de Barcelona; <sup>3</sup> DBGen, Barcelona
BM04	11:30-11:45	<b>ANÁLISIS GENÓMICO POR NGS DE 135 FAMILIAS MEXICANAS CON DISTROFIAS RETINIANAS HEREDITARIAS. AMPLIA HETEROGENEIDAD CLÍNICA, GÉNICA Y ALÉLICA</b> <b>Juan Carlos Zenteno</b> <sup>1,2</sup> , Leopoldo García-Montaña <sup>1</sup> , Marisa Cruz-Aguilar <sup>1</sup> , Agustín Rodas-Serrano <sup>1</sup> , Rodrigo Matsui <sup>3</sup> , Josué Ronquillo <sup>1</sup> , Federico Graue <sup>3</sup> , Tatiana Urrea <sup>3</sup> , Ulises de Dios Cuadras <sup>3</sup> , Oscar Chacón-Camacho <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México, <sup>2</sup> Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México <sup>3</sup> Departamento de Retina, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México
BM05	11:45-12:00	<b>DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON CATARATA CONGÉNITA POR SECUENCIACIÓN DE DNA NUEVA GENERACIÓN</b> <b>Mirena C. Astiazarán</b> <sup>1,2</sup> , Leopoldo A. García-Montaña <sup>1</sup> , Humberto Matiz-Moreno <sup>3</sup> , Juan Carlos Zenteno <sup>1,4</sup> . <sup>1</sup> Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” <sup>2</sup> Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, IAP <sup>3</sup> Departamento de Segmento Anterior, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” <sup>4</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.
BM06	12:00-12:15	<b>CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL ESPECTRO AXENFELD-RIEGER Y OTRAS DISGENESIAS DEL SEGMENTO ANTERIOR EN PACIENTES MEXICANOS</b> <b>Hernández-Martínez Nancy L</b> <sup>1</sup> , González-del Ángel Ariadna <sup>1</sup> , Alcántara-Ortigoza Miguel A <sup>1</sup> , González-Huerta Luz María <sup>2</sup> , Cuevas-Covarrubias Sergio <sup>2</sup> , Villanueva-Mendoza Cristina <sup>3</sup> . <sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup> Departamento de Genética, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. <sup>3</sup> Departamento de Genética, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”, Asociación Para Evitar la Ceguera en México
BM07	12:15-12:30	<b>CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA DE CAUSA GENÉTICA EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS DIAGNÓSTICADOS CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA IDIOPÁTICA O FAMILIAR.</b> <b>Rigoberto Rosendo</b> <sup>1</sup> , Sandra Rosas-Madrigal <sup>1</sup> , Daniela García <sup>1</sup> , Manlio Márquez <sup>2</sup> , Ana Lucía Calderon <sup>1</sup> , Enrique López <sup>2</sup> , María Teresa Villarreal-Molina <sup>1</sup> , Gilberto Vargas-Alarcón <sup>2</sup> , Alessandra Carnevale <sup>1</sup> . Instituto Nacional de Medicina Genómica <sup>1</sup> , Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez <sup>2</sup>
BM08	12:30-12:45	<b>DYRK1B COMO RESPONSABLE DE UNA FORMA MONOGÉNICA RARA DE SÍNDROME METABÓLICO: IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES NUEVAS.</b> <b>Elvia Cristina Mendoza-Caamal</b> <sup>1</sup> , Francisco Barajas-Olmos <sup>1</sup> , Humberto García-Ortiz <sup>1</sup> , Federico Centeno-Cruz <sup>1</sup> , Adriana Reséndiz-Rodríguez <sup>1</sup> , Isabel Cicerón-Arellano <sup>1</sup> , Rigoberto Rosendo-Gutiérrez <sup>1</sup> , Cecilia Contreras-Cubas <sup>1</sup> , Angélica Martínez-Hernández <sup>1</sup> , Daniela Figueroa <sup>1</sup> , Elahe Mirzaeicheshmeh <sup>1</sup> , Ian Ilizaliturri <sup>2</sup> y Lorena Orozco <sup>1</sup> (1)Instituto Nacional de Medicina Genómica, México (2) Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería, Hidalgo, México



<b>VIERNES 30 DE NOVIEMBRE</b>		
<b>SALÓN: SAN MARCOS 8</b>		
<b>ÁREA: GENÉTICA MÉDICA, BIOLOGÍA MOLECULAR, ONCOGENÉTICA</b>		
<b>Coordinadores: Dra. Benilde García de Teresa y Dr. José Sánchez Corona</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>HORARIO</b>	<b>TRABAJO</b>
GM06	11:15-11:30	<b>REGISTRO DE PACIENTES DE LA CLÍNICA DE SÍNDROME DE DOWN DE LA CIUDAD DE MÉXICO</b> Luis Vicente Gayosso-Gómez, Ana Gabriela de León-Becerra, Carolina Valle-Cruz, Elizabeth Adriana Mendieta-Amaya, Silvia Susana Gómez-Delgadillo, José Rubén Ortiz-Saldaña. Clínica de Síndrome de Down de la Ciudad de México / Secretaría de Salud de la Ciudad de México
GM07	11:30-11:45	<b>FACTORES DE RIESGO MATERNOS ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA EN RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DOWN</b> Jorge Román Corona-Rivera <sup>1,2</sup> , Andrea Sarahí Gutiérrez-Chávez <sup>1</sup> , Rafael Nieto-García <sup>3</sup> , Lucina Bobadilla-Morales <sup>1,2</sup> , Christian Peña-Padilla <sup>1</sup> , Alfredo Corona-Rivera <sup>1,2</sup> , Izabel M. Ríos-Flores <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicios de Genética y <sup>2</sup> Cardiología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; <sup>2</sup> Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México
GM08	11:45-12:00	<b>VARIANTES EN <i>TBX1</i>, <i>TBX20</i>, <i>ASTX-18-AS1</i>, <i>AXIN1</i>, <i>MTHFR</i>, <i>NKX2.5</i>, <i>BMP4</i> Y <i>NFATC1</i> EN PACIENTES CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS</b> Dolores Hernández-Almaguer <sup>1</sup> , José Lugo-Trampe <sup>2</sup> , Ricardo Cerda-Flores <sup>3</sup> , Francisco Orozco <sup>2</sup> , Eva Glenn <sup>1</sup> , Jaime García Guerra <sup>4</sup> , Gerardo Sánchez Cortés <sup>5</sup> , Laura E. Martínez de Villarreal <sup>2</sup> . <sup>1</sup> Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, Baja California. <sup>2</sup> Departamento de Genética, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Monterrey, Nuevo León. <sup>3</sup> Facultad de Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León. <sup>4</sup> Hospital Metropolitano Materno Infantil, Monterrey Nuevo León. <sup>5</sup> Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Monterrey, Nuevo León
BM09	12:00-12:15	<b>BÚSQUEDA DE VARIANTES GENÉTICAS PRONÓSTICAS DEL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO BAJO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON IBUPROFENO.</b> QFB Diana Gabriela Rogel Ayala <sup>+</sup> , Dra. Irma Eloísa Monroy Muñoz <sup>*</sup> , Dr. Alfonso Méndez Tenorio <sup>+</sup> , Dr. Alejandro Martínez Juárez <sup>*</sup> , Dra. Rosalba Sevilla Montoya <sup>*</sup> , Dra. Deneb Algedi Morales Barquet <sup>*</sup> , Dr. Alfonso de Jesús Martínez García <sup>*</sup> , Dra. Olga Leticia Echaniz Avilés <sup>*</sup> .
GM09	12:15-12:30	<b>DESCRIPCIÓN DE UNA MUTACIÓN NUEVA EN EL GEN <i>EFNB1</i> EN UNA PACIENTE CON DISPLASIA CRANEOFRONTONASAL CON MELANOSIS OCULI Y DEFECTOS GENITOURINARIOS DE LA LÍNEA MEDIA</b> Elizabeth Acosta Fernández <sup>1</sup> , Juan Carlos Zenteno Ruiz <sup>2</sup> , Gemma Rivas Soto <sup>1</sup> , Mireya Orozco Vela <sup>1</sup> , Christian Peña-Padilla <sup>1</sup> , Lucina Bobadilla-Morales <sup>1,2</sup> , Alfredo Corona-Rivera <sup>1,2</sup> , Jorge Román Corona-Rivera <sup>1,2</sup> . <sup>1</sup> Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, <sup>2</sup> Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", Ciudad de México; <sup>1</sup> Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara
OG01	12:30-12:45	<b>IDENTIFICACIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL DE <i>CHEK2</i> EN MUJERES MEXICANAS CON PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA.</b> (1)Leonardo Flores-Lagunes, (1)Karol Carrillo-Sánchez, (1)Carolina Molina-Garay, (1)Marco Jiménez-Olivares, (2)David Cervantes-Barragán, (3)Dione Aguilar-yMendez, (4)Natalia Flores-Estrada, (5)Ernesto Sánchez-Forgach, (6)Lenny Gallardo-Alvarado, (5)Miguel Angel Ulloa-Miranda, (7)Patricia Alanis-López, (1)Carmen Alaez-Versón. (1)Lab. de Diagnóstico Genómico, INMEGEN. (2)Dpto. de Genética Hospital Central Sur, PEMEX. (3) Hosp. "Zambrano Hellion", Nuevo León. (4) CM Dalinde. (5) Mastológica Lomas. (6) Centro Oncológico-Hospital HMG. (7) HGO No. 3, CMN La Raza.





<b>SÁBADO 01 DE DICIEMBRE</b> <b>SALÓN SAN MARCOS 6</b> <b>ÁREA: ENFERMEDADES METABÓLICAS , GENÉTICA MÉDICA</b> <b>Coordinadores: Dra. Juana Inés Navarrete Martínez y Dra. Lisette Arnaud López</b>		
CLAVE	HORARIO	TRABAJO
EM01	09:15-09:30	<b>ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DEL GEN <i>HSD17B13</i> CON LOS NIVELES DE ENZIMAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO EN NIÑOS Y ADULTOS</b> <b>Roberto Nieto Guerra</b> , Luis Macías, Samuel Canizales Facultad de Química, UNAM, Instituto Nacional de Medicina Genómica
EM02	09:30-09:45	<b>INCIDENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y OTROS TRASTORNOS DETECTADOS POR UN PROGRAMA DE TAMIZ METABÓLICO NEONATAL AMPLIADO EN UNA POBLACIÓN DE 200,000 RECIÉN NACIDOS MEXICANOS</b> <b>Consuelo Cantú-Reyna</b> <sup>1,2</sup> , Pamela Patricia Flores Scheufler <sup>2</sup> , Héctor Cruz-Camino <sup>1,3</sup> , René Gómez-Gutiérrez <sup>1</sup> <sup>1</sup> Genomi-k S.A.P.I. de C.V., Monterrey, Nuevo León, México <sup>2</sup> Tecnologico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Nuevo León, México <sup>3</sup> Tecnologico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Monterrey, Nuevo León, México
EM03	09:45-10:00	<b>XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA (XCT): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CONFIRMACIÓN MOLECULAR DE LOS PRIMEROS DOS CASOS MEXICANOS.</b> <b>Fernando Espinosa-Lira</b> <sup>1,2</sup> , Elizabeth Ramos-Bustamante <sup>2</sup> , Elisa Arjona-Chacón Katuska Cásares-Cruz <sup>1</sup> , Alejandra Camacho-Molina <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México. <sup>2</sup> Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle, Ciudad de México, México.
EM04	10:00-10:15	<b>ANÁLISIS BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DE PACIENTES CON GALACTOSEMIA EN JALISCO</b> <b>Angélica Alejandra Hernández-Orozco</b> <sup>1,3</sup> , Jesús del Real Guerrero <sup>2</sup> , Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba <sup>3</sup> , José Elías García-Ortiz <sup>3</sup> <sup>1</sup> Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara(CUCS-UDG). <sup>2</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Regional No. 46 (IMSS). <sup>3</sup> Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales, División de Genética Humana (CIBO-IMSS).
EM05	10:15-10:30	<b>ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL: EXPERIENCIA A 8 AÑOS EN EL BAJÍO.</b> <b>Mónica Irad Norméndez Martínez</b> (1), Alberto Hidalgo Bravo (2), Douglas Colmenares Bonilla (1), Jesús Vázquez Briseño (1), Jaime Iván Castro Macías (1), José Carlos Guerra Godinez (1), Gabriela Almazán Bonora. 1)Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, 2) Instituto Nacional de Rehabilitación.





SÁBADO 01 DE DICIEMBRE 2018		
SALÓN: SAN MARCOS 7		
ÁREA: ESTUDIOS GENÓMICOS Y BIOLOGÍA MOLECULAR		
Coordinadores: Dra. Haydeé Rosas Vargas y Dr. Luis Eduardo Figuera Villanueva		
CLAVE	HORARIO	TRABAJO
EG01	09:15-09:30	<b>CONTRIBUCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL PERFIL DE METABOLITOS ASOCIADOS CON EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO</b> <b>Ocampo-Medina Elvira Zurisadai<sup>1,2*</sup></b> , Vega-Badillo Joel <sup>1,2</sup> , León-Mimila Paola V <sup>1,2</sup> , Macías-Kauffer Luis R <sup>1</sup> , Villamil-Ramírez, Hugo <sup>1</sup> , Hernández-Pando Rogelio <sup>3</sup> , Vela-Amieva Marcela <sup>4</sup> , Ibarra-González Isabel <sup>4</sup> , Canizales-Quinteros Samuel <sup>1#</sup> . <sup>1</sup> Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, UNAM; <sup>2</sup> Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química – INMEGEN; <sup>3</sup> Departamento de Patología, INCMNSZ; <sup>4</sup> Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, INP
EG02	09:30-09:45	<b>ESTUDIO BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DE VARIANTES DE LOS GENES <i>GST-T1</i>, <i>GSTM1</i>, <i>GST-P1</i> Y <i>GCLC</i> EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS BAJO TRATAMIENTO CON CLOZAPINA.</b> <b>Blanca Alejandra Motilla Frías<sup>1</sup></b> , Alberto Ortega Vázquez <sup>2</sup> , Mireya Alcaraz Zubeldia <sup>3</sup> , Marisol López López <sup>2</sup> , Nancy Monroy Jaramillo <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Depto. de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNNMVS). <sup>2</sup> Depto. de Sistemas Biológicos, UAM, unidad Xochimilco. <sup>3</sup> Depto. de Neuroquímica, INNNMVS, CDMX, México.
EG03	09:45-10:00	<b>ESTUDIO PILOTO SOBRE LA CONTRIBUCIÓN DE VARIANTES DE <i>COMT</i>, <i>PRODH</i> Y <i>DISC-1</i> EN LA COGNICIÓN DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA</b> <b>Nancy Monroy Jaramillo<sup>1</sup></b> , Ingrid Fricke Galindo <sup>2</sup> , Blanca E. Pérez Aldana <sup>2</sup> , Susana González Arredondo <sup>3</sup> , David J. Dávila Ortiz de Montellano <sup>1</sup> , Elena Hernández Mondragón <sup>3</sup> , Carlos L. Aviña Cervantes <sup>4</sup> , Yaneth Rodríguez Agudelo <sup>3</sup> , Marisol López López. <sup>2</sup> <sup>1</sup> Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). <sup>2</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Departamentos de Neuropsicología <sup>3</sup> y Neuropsiquiatría, <sup>4</sup> INNNMVS. CDMX.
BM10	10:00-10:15	<b>LA PATOLOGÍA DE TIGAR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON</b> <b>Karla L. Robles López<sup>1</sup></b> , Robin Highley <sup>2</sup> , Guillaume Hautbergue <sup>2</sup> y Oliver Bandmann <sup>2</sup> . STARMédica, Hospital Infantil Privado <sup>1</sup> , Sheffield Institute for Translational Neuroscience (SITraN), Department of Neuroscience, Medical School, Sheffield, UK <sup>2</sup>
BM11	10:15-10:30	<b>ANÁLISIS DE LA LONGITUD DE TELÓMEROS EN LEUCOCITOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y SU RELACIÓN CON LA EDAD DE INICIO</b> <b>Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup></b> , Adriana Pérez Grovas Saltijeral <sup>2</sup> , Leticia Martínez Ruano <sup>1</sup> , Adriana Ochoa Morales <sup>1</sup> , Alberto Hidalgo Bravo <sup>2</sup> 1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS 2. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII
BM12	10:30-10:45	<b>DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS (SCAS) CAUSADAS POR EXPANSIÓN DE TRINUCLEÓTIDOS.</b> <b>Zamora-A Paloma<sup>1</sup></b> , Villegas-T Beatriz E. <sup>1</sup> Muñoz-R Anallely <sup>1</sup> Camacho Alejandra <sup>2</sup> , Martínez Leticia <sup>2</sup> , Alaez Carmen <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). <sup>2</sup> Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).



<b>SÁBADO 01 DE DICIEMBRE</b>		
<b>SALÓN SAN MARCOS 8</b>		
<b>ÁREA. GENÉTICA DE POBLACIONES Y ESTUDIOS GENÓMICOS</b>		
<b>Coordinadoras: Dra. Leda Carolina Torres Maldonado y Dra. María Teresa Villarreal Molina</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>HORARIO</b>	<b>TRABAJO</b>
GP05	09:15-09:30	<b>SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL MITOGENOMA DE LAS POBLACIONES NATIVAS DE MÉXICO REVELA PISTAS SOBRE LA DIVERSIDAD Y DEMOGRAFÍA DE ESTAS POBLACIONES.</b> Humberto García Ortiz, Marlen Flores Huacuja, Angélica Martínez Hernández, Francisco Barajas Olmos, Cecilia Contreras Cubas, Lorena Orozco
GP06	09:30-09:45	<b>SELECCIÓN Y ANÁLISIS <i>IN SILICO</i> DE UN PANEL DE TREINTA AIMS PARA SU USO EN LA INFERENCIA DE LA CARGA ANCESTRAL DE LA POBLACIÓN MEXICANA.</b> Montero Delgado Rebeca Itzel <sup>1,2</sup> , Santana Torres Carla <sup>2</sup> , Noris García Gino Fabrizio <sup>2</sup> , Gómez Rocío <sup>1</sup> . 1. Departamento de Toxicología - Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, 2. Biología Molecular Diagnóstica S.A. de C.V.
EG04	09:45-10:00	<b>IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES EN EL GEN <i>DYRK1B</i> ASOCIADOS AL SÍNDROME METABOLICO Y/O A SUS COMPONENTES EN LA POBLACIÓN MEXICANA.</b> Adriana Reséndiz-Rodríguez, Elvia Cristina Mendoza-Caamal, Francisco Barajas-Olmos, Humberto García-Ortiz, Isabel Cicerón-Arellano, Cecilia Contreras-Cubas, Federico Centeno-Cruz, Angélica Graciela Martínez-Hernández, Emilio Joaquín Córdova-Alarcón, Mirna Edith Morales-Marin, Miguel Cid-Soto, Juan Luis Jiménez-Ruiz, María Guadalupe Salas-Martínez, Yolanda Saldaña-Álvarez y Lorena Orozco. Instituto Nacional de Medicina Genómica
EG05	10:00-10:15	<b><i>ITGAM</i> CONFIERE SUSCEPTIBILIDAD EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PERO NO PARA ARTRITIS REUMATOIDE</b> Daniel Cadena Sandoval <sup>1</sup> , Elda Barbosa Cobos <sup>2</sup> , Julián Ramírez Bello <sup>1</sup> 1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México (HJM). 2. Servicio de Reumatología, HJM.
EG06	10:15-10:30	<b><i>BANK1</i> Y <i>BLK</i> CONFIEREN PROTECCIÓN EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO</b> Isela Montufar-Robles <sup>1</sup> , Isidro Alemán Ávila <sup>1</sup> , Rosa Elda Barbosa Cobos <sup>2</sup> , Miguel Ángel Saavedra Salinas <sup>3</sup> , José M. Fragoso <sup>4</sup> , Guillermo Valencia Pacheco <sup>5</sup> , Fausto Sánchez Muñoz <sup>6</sup> , Julián Ramírez Bello <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México (HJM). <sup>2</sup> Servicio de Reumatología, HJM. <sup>3</sup> Servicio de Reumatología, CMN “La Raza”. <sup>4</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología (INC). <sup>5</sup> Laboratorio de Hematología, Universidad de Yucatán. <sup>6</sup> Departamento de Inmunología, INC
EG07	10:30-10:45	<b><i>BANK1</i> Y <i>BLK</i> ESTÁN ASOCIADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN POBLACIÓN MEXICANA</b> Isidro Alemán Ávila <sup>1</sup> , Isela Montufar Robles <sup>1</sup> , Daniel Cadena Sandoval <sup>1</sup> , Rosa Elda Barbosa Cobos <sup>2</sup> , Miguel Ángel Saavedra Salinas <sup>3</sup> , Julian Ramírez Bello <sup>1</sup> 1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México. 2. Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México. 3. Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “La Raza”.



## TRABAJOS LIBRES EN CARTEL

Código de Trabajo	Día de Presentación
Número Non	Jueves 29 de Noviembre
Número Par	Viernes 30 de Noviembre

CLAVE	REVISORES
BM13, BM15, BM17, BM19	Dra. Mirena Astiazarán, Dra. Melania Abreu González
BM14, BM16, BM18, BM20	Dr. José Antonio Velázquez Aragón, Dr. José Elías García Ortiz
BM21, BM23, BM25, BM27	Dra. Karla Robles López, Dr. Sergio Domínguez Arrebillaga
BM22, BM24, BM26, BM28	Dr. Luis Daniel Campos Acevedo, Dra. Nancy Monroy Jaramillo,
BM29, BM31, OG03, OG05	Dr. Carlos Horacio Burciaga Flores, Dr. Oscar Chacón Camacho
BM30, BM32, OG02, OG04	Dra. María Teresa Cervantes Díaz, Dr. Luis Leonardo Flores Lagunes
OG07, OG09, OG11, CC03	Dra. Dione Aguilar y Méndez, Dra. Melva Gutiérrez Ángulo
OG06, OG08, OG10, OG12	Dra. Eunice López Muñoz, Dra. Guadalupe Paredes Rivera
CC02, CG04, CG06, CG08	M. en C. Roberto Guevara Yáñez, Dra. Mabel Cerillo Hinojosa
CG03, CG05, CG07, CG09	Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas, Biól. Antonio Paz Martínez
CG10, CG12, CG14, CG16	Biól. Silvia María del Carmen Arenas Díaz, Dra. Sara Frías Vázquez
CG11, CG13, CG15, CG17	Dra. María de la Luz Ayala Madrigal, Biól. Concepción Yerena de Vega
CG18, CG20, CG22, CG24	Biól. Roberto Cruz Alcivar, Biól. María de Jesús Zavaleta Abreu
CG19, CG21, CG23, CG25, CG27	Biól. Karem Nieto Martínez, Biól. Conrado Uría Gómez
CG26, GM12, GM14, GM16	Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel, Dra. Diana García Cruz
GM11, GM13, GM15, GM17	Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich, Dra. María Dolores Hernández Almaguer
GM18, GM20, GM22, GM24	Dra. Esther Patricia Fenton Navarro, Dra. Marisol Ibarra Ramírez
GM19, GM21, GM23, GM25	Dra. Carmen Amor Ávila Rejón, Dr. Mario René Romero González
GM26, GM28, GM30, GM32	Dr. Jorge Román Corona Rivera, Dra. Lidia García Esquivel
GM27, GM29, GM31, GM33	Dra. Aideé Alejandra Hernández Juárez, Dra. María de Lourdes González del Rincón.
GM34, GM36, GM38, GM40	Dra. Elvira Silvet Chiñas López, Dr. Alan Cárdenas Conejo
GM35, GM37, GM39, GM41	Dra. María de la Luz Arenas Sordo, Dra. Beatriz de la Fuente Cortez
GM42, GM44, GM46, GM48	Dra. Mónica Quintana García, Dra. Edith Adriana Pérez González
GM43, GM45, GM47, GM49	Dr. Luis Enrique Martínez Barrera, Dra. Dulce Maria Castro Coyoatl
GM50, GM52, GM54, GM56	Dr. David Apam Garduño, Dra. Gabriela Azucena Arenas Pérez
GM51, GM53, GM55, GM57	Dr. Francisco G. Zúñiga Rodríguez, Dra. Emiy Yokoyama Rebollar
GR08, GR10, GR12	Dra. Liliana Fernández Hernández, Dra. Mónica Aguinaga Ríos
GM59, GR09, GR11, GR13	Dra. Daniela Medina Castro, Dra. Leslie Patrón Romero
GP07, GP09, GP11, GP13	Dr. José Miguel Moreno Ortiz, Dr. Faviel F. González Galarza
GP08, GP10, GP12, GP14	Dra. María de Lourdes Ramírez Dueñas, Dr. Luis Eduardo Becerra Solano
GP15, GP17, EG9, EG11	Dra. Elvia Cristina Mendoza Caamal, Dra. Bertha Ibarra Cortés
GP16, EG08, EG10, EG12	Dr. Julián Ramírez Bello, Dr. Coztli Ocelotl Azotla Vilchis
GM58, ELSA02, ELSA04, EM06	Dra. Yuritizi Santillán Hernández, Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz
EM07, EM09, EM11, EM13	Dra. Consuelo Cantú Reyna, Dr. Jaime Asael López Valdez
EM08, EM10, EM12, EM14,	Dra. Graciela Arellano López Uriarte, Dra. Mónica Irad Norméndez Martínez
FT03, FT05,	Dr. Alberto Ortega Vázquez, Dr. Rodrigo Rubi Castellanos
EA01, ELSA03	Dra. Georgina Arteaga Alcaraz, Dra. Patricia Grether González
FT06, FT04	Dr. Alberto Ortega Vázquez, Dra. Marisol López López



<b>BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
BM13	<b>DETECCIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN RYR1 ASOCIADA A HIPERTERMIA MALIGNA EN UNA FAMILIA</b> <b>Gabriela A. Arenas Pérez<sup>1</sup></b> , Eva Ramírez Arroyo <sup>1</sup> , Moises Shabot Szydlo <sup>1</sup> , Héctor de la Garza Hesles <sup>2</sup> , Dora Gilda Mayen Molina <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Unidad de Genética , Hospital Ángeles Lomas. <sup>2</sup> Hospital Ángeles Lomas
BM14	<b>IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE UNA MUTACIÓN EN EL GEN NHS EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE NANCE HORAN</b> <b>Nancy Xilotl De Jesús (1)</b> , Ramiro Vera Gamas (1), Alejandra Moreno Chacón (1),Valentina Martínez Montoya (1), Yessica Flores López (1), María del Refugio Rivera Vega (1), Juan Manuel Valdés Miranda (1), Sergio A. Cuevas Covarrubias (1). Servicio de Genética (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.
BM15	<b>ANÁLISIS MOLECULAR DE SGCE, TH Y GCH1 EN PACIENTES CON DISTONÍAS RESPONDEDORAS A DOPAMINA.</b> <b>Genesis Sierra Muñoz<sup>1,2</sup></b> , David Dávila Ortiz de Montellano <sup>1</sup> , Mayela Rodríguez Violante <sup>3</sup> , Alejandra Camacho Molina <sup>1</sup> , Marisol López López <sup>2</sup> , Nancy Monroy Jaramillo. <sup>1</sup> <sup>1</sup> Depto. de Neurogenética, INNNMVS, <sup>2</sup> Depto. de Sistemas Biológicos, UAM-X, <sup>3</sup> Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, INNNMVS CDMX, México.
BM16	<b>DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CANAVAN POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN. LEUCODISTROFIAS, ¿MOMENTO DE ACTUALIZAR EL ABORDAJE?</b> <b>Acatzin Jair Salgado Medina<sup>1</sup></b> , Patricia Baeza Capetillo <sup>2</sup> , Rodrigo Moreno Salgado <sup>1</sup> , Rosa Martha Lara Enríquez <sup>1</sup> , América Villaseñor Domínguez <sup>1,2</sup> , Guadalupe Fernanda Godínez Zamora <sup>2</sup> , Constanza García Delgado <sup>1</sup> , Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa <sup>1</sup> , Jesús Aguirre Hernández <sup>2</sup> <sup>1</sup> Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>2</sup> Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática – Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.
BM17	<b>DIAGNÓSTICO MOLECULAR POR SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN (NGS) DE 5 FAMILIAS MEXICANAS CON DISTROFIAS RETINIANAS HEREDITARIAS</b> <b>Agustín Rodas-Serrano<sup>1,2</sup></b> , Óscar F.Chacón-Camacho <sup>1,2</sup> , Marisa Cruz <sup>2</sup> , Rodrigo Matsui <sup>3</sup> , Tatiana Urrea <sup>3</sup> , Luis Castul <sup>2</sup> , Juan C. Zenteno <sup>1,2,1</sup> Servicio de Genética, <sup>2</sup> Laboratorio de Genética, <sup>3</sup> Servicio de Retina, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, Ciudad de México
BM18	<b>IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES PATOGENICAS Y NUEVAS CORRELACIONES CLÍNICAS EN INDIVIDUOS CON MICROFTALMIA Y/O ANOFTALMIA ANALIZADOS POR SECUENCIACIÓN MASIVA DE DNA.</b> <b>Marisa Cruz Aguilar</b> , Diana Matías Pérez, Leopoldo García Montaña, Iván García Montalvo, Jessica Nava Valdéz, Cristina Villanueva Mendoza, Clavel Guadarrama Vallejo, Rocío Villafuerte de la Cruz, Oscar Chacón Camacho, Juan C. Zenteno.
BM19	<b>3 CASOS DE DISTROFIA OCULOFARÍNGEA CONFIRMADOS MEDIANTE PCR</b> <b>Yessica López Flores<sup>1</sup></b> , Alejandra Moreno Chacón <sup>1</sup> , Nancy Xilotl de Jesús <sup>1</sup> , Tonatzin Loreto Rodríguez Salazar <sup>1</sup> , Mar Gabriela Tovar Ayala <sup>1</sup> , Ramiro Vera Gamas <sup>1</sup> , Sergio A. Cuevas Covarrubias <sup>1</sup> , Juan Carlos Zenteno Ruiz <sup>2</sup> , Oscar F. Chacón Camacho <sup>2</sup> , María del Refugio Rivera Vega <sup>1</sup> .(1) Servicio de Genética Médica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (2) Servicio de Genética, Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”
BM20	<b>EXTENSIÓN DEL ESPECTRO CLÍNICO Y MUTACIONAL DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS AL GEN SOX2: DESCRIPCIÓN DE 5 NUEVOS CASOS</b> <b>Oscar F. Chacón Camacho</b> , Patrick R. Blackburn, Mariana Reyes Graciela A. López-Uriarte, Shabnam Zarei, Sofia Pérez Solórzano, Rachael A. Vaubel, Marine I, Murphree, Jessica Nava, Vianney Cortes-Gonzalez, Joseph E, Parisi, Cristina Villanueva-Mendoza, Iris G. Tirado-Torres, Eric W. Klee, Pavel N. Pichurin, Juan C. Zenteno



<b>BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
BM21	<b>ANÁLISIS MOLECULAR DE VARIANTES PATOGENICAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN EN INDIVIDUOS CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL</b> <b>Mauricio René Murillo Vilches</b> , Miguel Ángel Fonseca, Gloria Eugenia Queipo García. Servicio de Genética Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
BM22	<b>APLICACIÓN DE NGS PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EFICIENTE DE UN CASO FAMILIAR DE SÍNDROME DE USHER, CON APARENTE TRASMISIÓN LIGADA AL CROMOSOMA X</b> <b>Josué A. Ronquillo G</b> , <sup>1,3</sup> Juan Carlos Zenteno, <sup>1,2</sup> Leopoldo García Montaña <sup>1</sup> , Marisa Cruz Aguilar <sup>1</sup> <sup>1</sup> Departamento de Genética – Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Cd. De México. Depto. de Bioquímica <sup>2</sup> , Fac. De Medicina <sup>3</sup> , UNAM
BM23	<b>NUEVA MUTACIÓN C.168delT DEL GEN F9 CAUSANTE DE HEMOFILIA B EN GEMELAS MONOCIGÓTICAS CON VARIACIÓN FENOTÍPICA NO DEBIDA A UN SESGO DE INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X</b> <b>IJ Lara-Navarro</b> <sup>1,2</sup> , L Meléndez-Aranda <sup>1,2</sup> , E Gutiérrez <sup>3</sup> , YM Medina-López <sup>4</sup> , HM Tiznado-García <sup>4</sup> , AR Jaloma-Cruz <sup>2*</sup> . <sup>1</sup> Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup> División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco. <sup>3</sup> Hospital StarMédica, Mérida, Yucatán. <sup>4</sup> Servicio de Hematología, UMAE Pediatría, Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco
BM24	<b>IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN NOVEL Y UNA MUTACIÓN POCO COMÚN EN EL GEN CAPN3 EN UNA FAMILIA MEXICANA CON LGMD2A.</b> <b>Valentina Martínez Montoya</b> (1), Martínez Herrera Alejandro (1), Sergio A. Cuevas Covarrubias (1), Nancy Xilotl de Jesús (1), María R. Rivera Vega(1).Servicio de Genética Médica (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
BM25	<b>IDENTIFICACIÓN DE MUTACIÓN EN TP63 EN EL SÍNDROME DE ECTRODACTILIA, DISPLASIA ECTODÉRMICA, LABIO/PALADAR HENDIDO (EEC) EN UNA FAMILIA MEXICANA</b> <b>Alejandra Moreno Chacón</b> (1), Nancy Xilotl De Jesús (1), Yessica López Flores (1), Juan Manuel Valdés Miranda (1), Sergio A. Cuevas Covarrubias(1), Oscar F. Chacón Camacho(2), Juan Carlos Zenteno Ruiz (2) María del Refugio Rivera Vega (1) Servicio de Genética (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Instituto de Oftalmología (2) “Conde de Valenciana” Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.
BM26	<b>SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÁNEO, REPORTE DE DOS CASOS CON MUTACIÓN NUEVA EN MAP2K1</b> <b>Samantha López-Ramírez</b> <sup>1</sup> , María del Carmen Chima- Galán <sup>2</sup> , Karen Macías-Lagunas <sup>2</sup> , Ricardo Armenta-Cano <sup>2</sup> , Lilita García-Ortiz <sup>2</sup> , Miriam Hidalgo-Ostoa <sup>1</sup> , Rosa Angélica Rosales-de Ávila <sup>1</sup> , Dulce María Zayago-Ángeles <sup>1</sup> , Román Morales-Martínez <sup>1</sup> , Yuritzi Santillán-Hernández <sup>1</sup> <sup>1</sup> Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup> División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE
BM27	<b>MUTACIÓN RECURRENTE EN EL GEN COMP CON HETOGENEIDAD CLINICA DE PSEUDOACONDROPLASIA</b> <b>Sandra A Gómez Martínez</b> <sup>1</sup> , Luz María González Huerta <sup>1</sup> Sergio A Cuevas Covarrubias <sup>1</sup> Jaime Toral López <sup>2</sup> . <sup>1</sup> Departamento de Genética Medica, Hospital General de Genética Medica, <sup>2</sup> Genetica Medica, Centro Medico Ecatepec, ISSEMYM, Edo Mex. México.
BM28	<b>ENFERMEDAD DE HUNTINGTON JUVENIL: EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN EL INNN MVS COMO CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL</b> <b>Leticia Martínez Ruano</b> <sup>1</sup> , Adriana Ochoa Morales <sup>1</sup> , Aurelio Jara Prado <sup>1</sup> Petra Yescas Gómez <sup>1</sup> , David José Dávila Ortiz de Montellano <sup>1</sup> , Alejandra Camacho Molina <sup>1</sup> 1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS





<b>BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
BM29	<b>RELACIÓN DEL GENOTIPO DE LOS SNPs rs 28525570 de SPTA1, rs4961 DE ADD1 y rs180413334 DE MTHFR CON EL FENOTIPO HEMATOLÓGICO DE PACIENTES MEXICANOS CON MEMBRANOPATÍA</b> <b>Isis Mariela Herrera-Tirado</b> , Bertha Ibarra-Cortés, Francisco Javier Perea-Díaz. Centro de Investigación Biomédica de Occidente;
BM30	<b>ESTUDIO PILOTO DEL ANÁLISIS MOLECULAR EN LEUCEMIAS</b> <b>Nancy Yoselin González Iglesias</b> , Christian Peñafiel Ramos, Karina Villalba Guerrero, Jaime Toral López, Luz María González Huerta. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, UAM Iztapalapa,
BM31	<b>CARACTERIZACIÓN DE CNV EN PACIENTES CON CRIPTORQUIDIA AISLADA Y EN PACIENTES CON TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES</b> <b>Margarita Chávez Saldaña</b> <sup>1</sup> , Daniel Landero Huerta <sup>1,2</sup> , Leda Torres Maldonado <sup>3</sup> , Fabiola García Andrade <sup>1,4</sup> , Emiy Yokoyama Rebollar <sup>3</sup> , Humberto García Ortiz <sup>5</sup> , Lorena Orozco Orozco <sup>5</sup> , Julio Rojas Castañeda <sup>1</sup> , Francisco Jiménez Trejo <sup>1</sup> , Rosa María Viguera Villaseñor <sup>1</sup> . 1Lab. de Biol de la Reproducción, INP. 2UAM Cuajimalpa, 3Depto. de Investigación en Genética Humana, INP, 4UAM Iztapalapa.5Lab. de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, INMEGEN
BM32	<b>DETECCIÓN MOLECULAR Y FRECUENCIA GENOTÍPICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “CIUDAD SALUD” EN CHIAPAS.</b> <b>Sergio Domínguez Arrevillaga</b> <sup>1,2</sup> , Alexander López Roblero <sup>1,2</sup> , Eleazar Serrano Guzmán <sup>1,2</sup> , Gisel Aracely Magaña Pinto <sup>1</sup> , Sagrario de J. Villalobos Cinco <sup>2</sup> , Manuel Silva Cantoral <sup>1</sup> , Adalberto Flores Coutiño <sup>1</sup> , Luis Miguel Canseco Ávila <sup>1,2</sup> , Jesús Sepúlveda Delgado <sup>1</sup> , Ma Guadalupe Trujillo Vizuet <sup>1,2</sup> . <sup>1</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad, “Ciudad Salud”. <sup>2</sup> Universidad Autónoma de Chiapas, Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV.



<b>ONCOGENÉTICA (OG)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
OG02	<b>DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES MEXICANOS CON LESIONES EN MUCOSAS</b> <b>Aizpuru-Akel V. Edna</b> <sup>1, 2</sup> , Tirado-Torres Iris Gisell <sup>1, 2</sup> , Rueda-Loaiza Alejandro <sup>3</sup> , Kume-Omine Masao <sup>3</sup> , Melo-Nava Brenda M. <sup>2</sup> 1Genética, Hospital Ángeles Pedregal. 2Laboratorios Clinigen SA de CV. 3Hospital Ángeles Pedregal.
OG03	<b>NIVEL DE EXPRESIÓN DE LOS GENES BIRC5, CAV-1, ALDH2 Y FN1 EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y SU RELACIÓN CON LA SOBREVIVENCIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b> <b>María Zapata</b> , Pablo Ruiz, Karina Espino, Francisco Lopez, Jorge Haro, Tania González
OG04	<b>FRECUENCIA DE LAS VARIANTES rs11551373 Y rs1800720 DEL GEN TSC2 EN PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA</b> <b>Christian Octavio González-Villaseñor</b> <sup>1</sup> , Karen Covarrubias-Ramírez <sup>2</sup> , Angélica Ramírez-Guerrero <sup>2</sup> , Carlos Alvizo-Rodríguez <sup>1</sup> , Jesús Arturo Hernández-Sandoval <sup>1</sup> , Helen H. F. Ramírez-Plascencia <sup>1</sup> , Melva Gutiérrez-Angulo <sup>1</sup> , María de la Luz, Ayala-Madrigal <sup>1</sup> , Jorge Peregrina-Sandoval <sup>3</sup> , José Miguel Moreno-Ortiz <sup>1</sup> , Nelly Macías-Gómez <sup>2</sup> . <sup>1</sup> Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, UDG. <sup>2</sup> Centro Universitario del Sur, UDG. <sup>3</sup> Centro Universitario de Ciencia Biológicas y Agropecuarias
OG05	<b>SNP rs41115: ANÁLISIS DE VARIACIÓN SOMÁTICA INTRAINDIVIDUAL EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO</b> <b>Helen Ramírez Plascencia</b> <sup>1*</sup> , Melva Gutiérrez Angulo <sup>2</sup> , María Teresa Magaña Torres <sup>4</sup> , Víctor Maciel <sup>5</sup> , Jorge Peregrina Sandoval <sup>3</sup> , Rosario Hernández Ramírez <sup>1</sup> , Beatriz Flores López <sup>1</sup> , **María de la Luz Ayala Madrigal <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera” CUCS, <sup>2</sup> CUALTOS, <sup>3</sup> CUCBA, Universidad de Guadalajara, <sup>4</sup> Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, HCG-JIM, Jalisco, México
OG06	<b>INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES EN PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 50 AÑOS CON CÁNCER COLORECTAL ESPORÁDICO</b> <b>Jesús Arturo Hernández Sandoval</b> <sup>1</sup> , Melva Gutiérrez Angulo <sup>1,2</sup> , Teresa Magaña Torres <sup>3</sup> , José Miguel Moreno Ortiz <sup>1</sup> , Jorge Peregrina Sandoval <sup>4</sup> , Carlos Alvizo Rodríguez <sup>1</sup> , Christian O. González Villaseñor <sup>1</sup> , Manuel Centeno Flores <sup>5</sup> , Jesús Valenzuela <sup>5</sup> , María de la Luz Ayala Madrigal <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Instituto de Genética Humana y Doctorado en Genética Humana, <sup>2</sup> CUALTOS, Universidad de Guadalajara, <sup>3</sup> CIBO, IMSS, <sup>4</sup> CUCBA-Universidad de Guadalajara, <sup>5</sup> Hospital Civil de Guadalajara.
OG07	<b>IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES EN EL GEN CDH1 EN TUMORES GÁSTRICOS DE TIPO DIFUSO</b> <b>Azaria García Ruvalcaba</b> <sup>1, 2</sup> , María Teresa Magaña Torres <sup>1</sup> , Josefina Yoaly Sánchez López <sup>1</sup> . <sup>1</sup> División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Sierra Mojada 800 Col. Independencia, CP 44340. Guadalajara, Jalisco, México. <sup>2</sup> Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950 Col. Independencia, CP44340. Guadalajara, Jalisco, México.
OG08	<b>POLIMORFISMOS EN LAS SUBUNIDADES DE LA GLUTAMATO CISTEÍNA LIGASA (GCL) Y LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA</b> <b>José Carlos Chávez-Navarro</b> , Ana Laura Martínez-Calderón, Ariadna González-Martínez, Julio Alfredo Ortiz-Ramírez, Emilio Joaquín Córdova-Alarcón
OG09	<b>VARIANTES EN LOS GENES GSTT1, GSTM1 y GSTP1 Y LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN PACIENTES MESTIZOS-MEXICANOS</b> <b>Ariadna González Martínez</b> , José Carlos Chávez Navarro, Ana Laura Martínez Calderón, Alma Verónica González Sandoval, Gerardo Soria González, Emilio J. Córdova Alarcón. Instituto Nacional de Medicina Genómica





Asociación Mexicana de  
Genética Humana A.C.  
50 Aniversario

**XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA**  
**“EL ALCANCE DE LA GENÉTICA EN LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y LA VIDA PERINATAL”**

Hotel Marriott, Aguascalientes, México  
Noviembre 26-Diciembre 01, 2018

<b>ONCOGENÉTICA (OG)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
OG10	<b>ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE VARIANTES FUNCIONALES EN LOS GENES <i>NFE2L2</i> Y <i>NQO1</i> CON EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA</b> <b>Ana Laura Martínez Calderón</b> , Ariadna González Martínez, José Carlos Chávez Navarro, Emilio J. Córdova Alarcón. Instituto Nacional de Medicina Genómica,
OG11	<b>CÁNCER CASO FAMILIAR DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR VARIANTES PATOGENICAS EN EL GEN <i>PMS2</i>: REPORTE DE UN CASO</b> <b>González Cuevas Ángel Ricardo</b> <sup>1</sup> , Santana Díaz Laura <sup>1</sup> , Flores Lagunes Luis Leonardo <sup>2</sup> , Carrillo Sánchez Karol <sup>2</sup> , Molina Garay Carolina <sup>2</sup> , Jiménez Olivares Marco <sup>2</sup> , Olivera Bernal Grecia Cecilia <sup>1</sup> , Alaez Verson Carmen <sup>2</sup> . <sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética. <sup>2</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de diagnóstico Genómico
OG12	<b>ANÁLISIS DE 350 ESTUDIOS GENÉTICOS DE CÁNCER HEREDITARIO. EXPERIENCIA DE LIFE IN GENOMICS.</b> <b>Herbert García Castillo</b> , Valeria Guzmán Olvera, Clara Ibet Juárez Vázquez, Ricardo Alejandro Lara Aguilar, Judit Angélica Ramírez Rosete. Life in Genomics®



<i>CITOGENÉTICA Y CÁNCER (CC)</i>	
CLAVE	TRABAJO
CC02	<b>IDENTIFICACIÓN DE DIMINUTOS CROMOSÓMICOS EN ANEMIA APLÁSICA PEDIÁTRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO</b> <b>Jennifer Santana-Hernández</b> , Mireya Orozco-Vela, Alfredo Corona-Rivera, Magdalena Ortiz-Sandoval, Jorge Román Corona-Rivera, Lucina Bobadilla-Morales. Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I Menchaca”, Div. De Pediatría, Serv. De Hemato Onco Ped., Unidad de Citogenética./ Universidad de Guadalajara, CUCS, Dpto. De Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana “Dr. ECR”.
CC03	<b>RESULTADOS CITOGENÉTICOS OBTENIDOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL INCMNSZ EN UN PERIODO DE 16 AÑOS.</b> <b>Virginia Santiago Cano</b> , Leonora Luna Muñoz, Renata Rivera Juárez, Cristy Alfonso López, Osvaldo Mutchinick B. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” Departamento de Genética.

<i>CITOGENÉTICA (CG)</i>	
CLAVE	TRABAJO
CG03	<b>TETRAPLOIDÍA EN MOSAICO, REPORTE DE CASO CLINICO.</b> Yolanda Edith Coronado Rivas, Merary Rachel Vázquez López, Luis Daniel Campos Acevedo, Marisol Ibarra Ramírez, Gloria Beatriz García Castañeda, Carmen Quezada Espinoza, Laura Cecilia Moreno Muñoz, Ana Beatriz Hinojosa Amaya, Laura Elia Martínez de Villarreal.
CG04	<b>CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UN MARCADOR CROMOSÓMICO COMPLEJO CON TRISOMÍA PARCIAL DE LOS CROMOSOMAS 2 Y 4</b> <b>María de Jesús Gaytán García</b> <sup>1</sup> , Claudia Itzel Cruz Ugalde <sup>2</sup> , David Eduardo Cervantes Barragán <sup>1</sup> , Luz Del Carmen Márquez Quiroz <sup>3</sup> , Edgar Hernández-Zamora <sup>2</sup> , Juana Inés Navarrete Martínez <sup>1</sup> <sup>1</sup> Departamento de Genética, Hospital Central del Sur de Alta Especialidad PEMEX, <sup>2</sup> Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, <sup>3</sup> Genos Médica.
CG05	<b>COLOBOMA BILATERAL Y PIEBALDISMO EN PACIENTE CON DELECIÓN INTERSTICIAL 4q12q21</b> <b>Kiabeth Robles Espinoza</b> <sup>1</sup> Shadai Chávez López <sup>1</sup> Areli López Uriarte <sup>1</sup> Gloria B. García Castañeda <sup>1</sup> Laura E. Martínez de Villarreal <sup>1</sup> Depto. de Genética <sup>1</sup> Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL
CG06	<b>SÍNDROME DELECIÓN CROMOSOMA 4q TERMINAL REVISIÓN DE CASO Y DE LA LITERATURA</b> <b>María Cristina Hernández Medrano</b> , Silvia María del C. Arenas Díaz, Mónica Díaz García, Ma. Teresa Bautista Tirado, María de la Luz Arenas Sordo.
CG07	<b>MONOSOMÍA 5p Y TRISOMÍA 18q EN MOSAICO ASOCIADAS A MONOSOMÍA 18p</b> <b>Cruz-Alcivar R</b> <sup>1</sup> , Cordero Padilla NE <sup>1</sup> , Márquez Quiroz LC <sup>1</sup> , Azotla Vilchis CN <sup>1</sup> , Jáuregui Pérez EM <sup>2</sup> , Bravo Aguilar ES <sup>2</sup> , López Valdez JA <sup>2</sup> <sup>1</sup> Laboratorio de Citogenética y Microarreglos, Genos Médica. <sup>2</sup> Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes
CG08	<b>SÍNDROME DE HAPLOINSUFICIENCIA DE ACTB. EN UNA PACIENTE CON MICRODELECIÓN 7p22.1</b> <b>Melania Abreu-González</b> <sup>1</sup> , Aldo Eugenio Pestarino Meza <sup>2</sup> , Carlos Alberto Antillon Ferreira <sup>3</sup> , Víctor Flores <sup>1</sup> , Roberto Cruz Alcivar <sup>4</sup> , Luz del Carmen Márquez Quiroz <sup>4</sup> , Cuauhtli Nacxitl Azotla Vilchis <sup>4</sup> . <sup>1</sup> Laboratorio Secuenciación Masiva, Genos Médica, <sup>2</sup> Servicio Pediatría Hospital Español, <sup>3</sup> Endocrinología Pediátrica Hospital Español, <sup>4</sup> Laboratorio de Citogenética y Microarreglos, Genos Médica.



<b>CITOGENÉTICA (CG)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
CG09	<b>ISODISOMÍA UNIPARENTAL DEL CROMOSOMA 9: REPORTE DE UN CASO</b> <b>Renée Barreda Fierro</b> <sup>1</sup> , Samuel Gómez Carmona <sup>2</sup> , Victoria del Castillo Ruíz <sup>1</sup> , Verónica Ulloa Avilés <sup>3</sup> , María del Pilar Navarrete Meneses <sup>3</sup> , Paulina Alvarez <sup>1</sup> , Emiy Yokoyama Rebolgar <sup>1</sup> . 1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; 2. Médico Interconsultante / Jefe de Enseñanza CRIT, Chiapas; 3. Laboratorio de Genética y Cáncer, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México,
CG10	<b>REPORTE DE UN CASO DE TRIGONOCEFALIA ASOCIADO CON DELECIÓN DEL CROMOSOMA 9p23 DE NOVO.</b> <b>Omar Spencer Aguilar Reyes</b> <sup>1</sup> , Linda Beatriz Muñoz Martínez <sup>1</sup> , Rodrigo Moreno Salgado <sup>1</sup> Constanza García Delgado <sup>1</sup> 1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
CG11	<b>SÍNDROME DE JACOBSEN: REPORTE DE CASO</b> <b>Montserrat Quintana Vidaurri</b> , Silvia Arenas Hernández, Ma. Teresa Bautista Tirado, Mónica Díaz García, María de la Luz Arenas Sordo. Instituto Nacional de Rehabilitación
CG12	<b>FISH EN MUCOSA ORAL EN EL DIAGNÓSTICO DE TETRASOMÍA 12p,A PROPÓSITO DE UN CASO.</b> <b>Paloma del Carmen Salazar Villanueva</b> <sup>1</sup> , Alan Cárdenas Conejo <sup>1</sup> , Juan Carlos Huicochea Montiel <sup>1</sup> , Luz María Garduño Zarazúa <sup>2</sup> , Ana Claudia Velázquez Wong <sup>2</sup> , Haydeé Rosas Vargas <sup>2</sup> , Ma. Antonieta Araujo Solís <sup>1</sup> . 1. Departamento de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, México. 2. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana,
CG13	<b>DELECIÓN 13q(13q34→qter) DETECTADA POR MLPA E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO</b> <b>María De Jesús Zavaleta Abreu</b> , Montserrat Aglae Luna Flores, Irma Monroy Muñoz, Jessica Cristina Armijos Torres, Mónica Aguinaga Rios. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” SS. Cd. México
CG14	<b>DELECIÓN 14q12 COMO CAUSA DE MICROCEFALIA ADQUIRIDA Y ENCEFALOPATÍA EPILEPTICA</b> <b>Aideé Alejandra Hernández Juárez</b> Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad, Departamento de Genética de la Facultad de Medicina “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León
CG15	<b>PACIENTE FEMENINA CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y MOSAICISMO DEL CROMOSOMA 14 EN ANILLO, DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y CITOGENÉTICA</b> <b>Silvia María del Carmen Arenas Díaz</b> , Claudia I Cruz Ugalde, José J Vázquez Montante, Mónica Díaz García, Ma Teresa Bautista Tirado, Norberto Leyva García, María de la Luz Arenas Sordo. Instituto Nacional de Rehabilitación LGII
CG16	<b>SÍNDROME DEL ISODÍCENRICO DEL CROMOSOMA 15. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA</b> <b>Mariana Reyes Rosales</b> <sup>1</sup> , Melania Abreu-González <sup>2</sup> , Roberto Cruz-Alcivar <sup>2</sup> , Sabino Suárez Hortiales <sup>1</sup> , Ramón Eduardo Salgado Sangri <sup>1</sup> , Oliver de la Torre García <sup>1</sup> <sup>1</sup> Hospital General Naval de Alta Especialidad, <sup>2</sup> Laboratorio de Citogenética, Genos Médica
CG17	<b>SÍNDROME DE DELECIÓN 18p CAUSADO POR UNA TRANSLOCACIÓN DESBALANCEADA t(18;21)(p11;q11). A PROPÓSITO DE UN CASO.</b> <b>Luis Enrique Mata García</b> <sup>(1)</sup> , Daniel Alejandro Martínez Anaya <sup>(1)</sup> , Victoria Del Castillo Ruiz <sup>(1)</sup> , Esther Lieberman Hernández* <sup>(1)</sup> . <sup>(1)</sup> Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.
CG18	<b>DELECIÓN DE BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 18 Y TRANSLOCACIÓN 11;14. REPORTE DE CASO.</b> <b>Carolina Ornelas Fuentes</b> <sup>1</sup> , Linda Beatriz Muñoz Martínez <sup>1</sup> , Rodrigo Moreno Salgado <sup>1</sup> , Constanza García Delgado <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México



<b>CITOGENÉTICA (CG)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
CG19	<b>PERDIDA DE HETEROCIGOSIDAD EN 19p11-p13.11. REPORTE DE CASO</b> <b>Rosales-de Ávila, Rosa Angélica</b> <sup>1</sup> , López-Ramírez, Samantha <sup>1</sup> , Ostoa-Hidalgo, Miriam <sup>1</sup> , Zayago-Ángeles, Dulce María <sup>1</sup> , Morales-Martínez, Roman <sup>1</sup> , García-Ortiz Liliana <sup>2</sup> , Chima-Galán, María del Carmen <sup>2</sup> , Santillán-Hernández, Yuritzí <sup>1</sup> . 1. Servicio de Genética Médica, 2. Laboratorio de Medicina Genómica “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”
CG20	<b>HALLAZGO INCIDENTAL DE SÍNDROME DE PHELAN-McDERMID A TRAVÉS DE ESTUDIO DE FISH EN UN NEONATO CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS SUGESTIVAS DE SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11.2</b> <b>Antonio Paz Martínez</b> <sup>1</sup> , Ricardo Meléndez Hernández <sup>1</sup> , Eva Ramírez Arroyo <sup>1</sup> , Moisés Shabot Szydlo <sup>1</sup> , Susana Monroy Santoyo <sup>2</sup> , Dora Gilda Mayén Molina <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, <sup>2</sup> Instituto Nacional de Pediatría
CG21	<b>SÍNDROME del22q11.2 EN MOSAICO. REPORTE DE UN CASO</b> <b>Jacqueline Molina Osorio</b> <sup>1</sup> , Paloma del Carmen Salazar Villanueva <sup>2</sup> , Ana Claudia Velázquez Wong <sup>1</sup> , Alan Cárdenas Conejo <sup>2</sup> , María Antonieta Araujo Solís <sup>2</sup> , Fernando Fernández Ramírez <sup>3</sup> , Luz María Garduño Zarazúa <sup>1</sup> , Haydeé Rosas Vargas <sup>1</sup> <sup>1</sup> Unidad de Investigación Médica en Genética Humana; <sup>2</sup> Departamento de Genética Médica UMAE, <sup>1,2</sup> Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México. <sup>3</sup> Servicio de Genética, Hospital General de México.
CG22	<b>REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME DE TURNER CON MONOSOMÍA 8p</b> <b>Linda Getzemani Medina Valdez</b> <sup>1</sup> , Rodrigo Moreno Salgado <sup>1</sup> , Ana Yolotl Aparicio Onofre <sup>1</sup> , Ariadna Berenice Morales Jiménez <sup>1</sup> , Constanza García Delgado <sup>1</sup> . 1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
CG23	<b>TRANSLOCACIÓN X;AUTOSOMA EN UN PACIENTE MASCULINO CON INFERTILIDAD. ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO.</b> <b>Karla Ivette Espinoza Cortés</b> , Javier Castro Llamas, Montserrat Aglae Luna Flores, Mónica Aguinaga Ríos, María de Jesús Zavaleta Abreu. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes”, Cd. México
CG24	<b>DELECIÓN DE LA REGIÓN Xp11.22p11.23 ASOCIADA A DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y ENFERMEDAD DE DENT, REPORTE DE UN CASO.</b> <b>Samantha Solís</b> <sup>1</sup> , Alfredo A. Reza <sup>2</sup> , Laura Gomez <sup>2</sup> , Gerson Andino <sup>2</sup> , Rafael Martinez <sup>3</sup> , Renata Rivera <sup>1</sup> , Juan J. Morales <sup>1</sup> . 1. Departamento de Genética; 2. Departamento de Endocrinología; 3. Departamento de Geriatria. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
CG25	<b>SÍNDROME DE TURNER CON MOSAICISMO EN FEMENINO 45,X/46,X, idic(Y)/47,X, idic(Y)x2</b> <b>Sánchez Lavariega B</b> <sup>1</sup> , Cruz-Alcívar R <sup>1</sup> , Abreu-González M <sup>1</sup> , Rivero Escalante H <sup>3</sup> , Gaviño Vergara A <sup>2</sup> . Laboratorio de Citogenética <sup>1</sup> , Genos Médica. CRIT Cancún <sup>2</sup> . Universidad de Quintana Roo <sup>3</sup>
CG26	<b>DUPLICACION EN Xp22.23 Y DELECIÓN EN Yp11.2 EN UN PACIENTE CON MICROPENE Y TRIGONOCEFALIA.</b> <b>Rehotbevely Barrientos</b> , <sup>1</sup> Leda Torres, <sup>1</sup> Silvia Sánchez, <sup>1</sup> Emiy Yokoyama, <sup>2</sup> Esther Lieberman, <sup>2</sup> Sara Frías. <sup>3</sup> (1) Laboratorio de Citogenética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría; (2) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, (3) Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
CG27	<b>SÍNDROME DE TEMPLE Y SÍNDROME GABRIELE-DE VRIES EN UN PACIENTE CON MICRODELECIÓN DE 14q32.2q32.31</b> <b>Tirado-Torres Iris Gisell</b> <sup>1, 2</sup> , Melo-Nava Brenda <sup>2</sup> , Ibrahim Wahab <sup>3</sup> , Aizpuru-Akel V. Edna <sup>1, 2</sup> . 1. Genética, Hospital Ángeles Pedregal, 2. Laboratorios Clinigen SA de CV, 3. Laboratorios Theragen SA de CV



<b>GENÉTICA MÉDICA</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GM11	<b>ASTROCITOMA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME SOTOS</b> <b>Jehú Rivera-Vargas, S.</b> Alejandro Brukman-Jiménez, Lucina Bobadilla-Morales, Alfredo Corona-Rivera, J. Román Corona-Rivera Servicio de Genética, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
GM12	<b>HIPOCALCEMIA COMO DATO INICIAL DE SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11 EN MUJER DE 47 AÑOS.</b> <b>Anasofía Elizondo Plazas<sup>1</sup></b> , Arely López Uriarte <sup>1</sup> , Iris Gisell Tirado Torres <sup>1</sup> , José de Jesús Lugo Trampe <sup>1</sup> , Laura Elia Martínez de Villarreal <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Servicio de Genética Médica, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”,
GM13	<b>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN EN RELACIÓN A SUS VARIANTES CITOGÉNÉTICAS</b> <b>Morales Ochoa Hortencia</b> , Sánchez Sánchez Luz María, Velasco Villa Gabriela, Palacios Saucedo Gerardo del C. Hospital de Especialidades UMAE 25, IMSS, Monterrey, N.L.
GM14	<b>DESORDEN DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR 46,XX A PROPÓSITO DE UN CASO</b> <b>Adrián Saddam López Chávez</b> estudiante de medicina, Araceli Valencia Hernández, Miriam Margot Rivera Ángles, Norma Gómez Sandoval Citogenética, David Pablo Bulnes Mendizabal jefe del Servicio de Patología del Hospital del Niño, Rubicel Díaz Martínez jefe del Servicio de Genética, Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
GM15	<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CITOGÉNÉTICAS DE MOSAICOS PIGMENTARIOS EN LA CLÍNICA DE GENODERMATOSIS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.</b> <b>Patricia Martín Gutiérrez<sup>1</sup></b> , Rodrigo Reyes Pavón <sup>1</sup> , Ana Gabriela Pérez Romero <sup>1</sup> , Adameck Hernández Collazo <sup>2</sup> , Jaime Asael López Valdez <sup>2</sup> <sup>1</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes, <a href="mailto:patymg96@gmail.com">patymg96@gmail.com</a> <sup>2</sup> Clínica de Genodermatosis, Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
GM16	<b>SÍNDROME DE HIPERFOSFATASIA Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL ASOCIADO A DENTINOGÉNESIS IMPERFECTA Y MOSAICO PIGMENTARIO</b> <b>Ruiz Herrera Adriana<sup>1A</sup></b> , Ortiz Solis Dulce María <sup>1B</sup> , Espinoza Huerta Nancy <sup>1C</sup> , Vargas Ramírez Guadalupe <sup>1D</sup> , Cruz Anleu Irving Arturo <sup>1E</sup> , Alba Medina Ruben <sup>1F</sup> , González Segoviano Alejandra <sup>1G</sup> , Hernández Vargas Alberto <sup>2</sup> , Salas Labadía Consuelo <sup>3</sup> 1. Genética Médica, Dermatología, Odontología, Neurología, Nefrología, Cardiología, Ortopedia. Hospital de Especialidades Pediátrico de León; 2. Oftalmología, Hospital Ángeles León; 3. Laboratorio de genética y cáncer, Instituto Nacional de Pediatría.
GM17	<b>SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS CON AGENESIA DE INCISIVOS LATERALES</b> <b>Aarón Morín Juárez<sup>1</sup></b> , Miguel Guerrero Ferreira <sup>2</sup> , Gerardo Rivera Silva <sup>1</sup> <sup>1</sup> Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L., México. <sup>2</sup> Escuela de Odontología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, MICH., México.
GM18	<b>DISPLASIA OCULODENTODIGITAL: PRESENTACIÓN DE 2 CASOS</b> <b>Hidalgo-Ostoa Miriam<sup>1</sup></b> , Santillán-Hernández Yuritz <sup>1</sup> , Rodas-Serrano Agustín Esteban <sup>1</sup> , Arévalo-Fragoso Viridiana <sup>3</sup> , López-Ramírez Samantha <sup>1</sup> , Rosales-De Ávila Rosa Angélica <sup>1</sup> , Zayago-Ángeles Dulce María <sup>1</sup> , Morales-Martínez Román <sup>1</sup> , García-Ortiz Liliana <sup>2</sup> , Chima-Galán María del Carmen <sup>2</sup> , <sup>1</sup> Servicio de Genética, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. <sup>2</sup> División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. <sup>3</sup> Subdirección de Prevención y Protección a la Salud, ISSSTE.





<b>GENÉTICA MÉDICA</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GM19	<b>SÍNDROME DE ARTRITIS PIÓGENA ESTÉRIL, PIODERMA GANGRENOSO Y ACNÉ: DESCRIPCIÓN CLÍNICA, INMUNOLÓGICA Y MOLECULAR.</b> <b>David A. Apam-Garduño<sup>(1)</sup>, Ana Gabriela Fuentes-Nava<sup>(2)</sup>, Jessica Nava-Valdez<sup>(3)</sup>, Juan Carlos Zenteno<sup>(3)</sup>, María del Carmen Jiménez-Martínez<sup>(4)</sup>, Luis Alberto Salazar<sup>(4)</sup>, Héctor Leonel O. Fierro Arias<sup>(2)</sup>.</b> 1. Servicio de Genética, APEC, 2. Servicio de Dermatología, Hospital General de México (HGM), 3. Unidad de Genética, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, 4. Departamento de Inmunología, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”.
GM20	<b>LIPOMATOSIS ENCEFALOCRANEOCUTANEA. REPORTE DE CASO.</b> <b>S. Alejandro Brukman-Jiménez<sup>1</sup>, Lucina Bobadila-Morales<sup>1 2</sup>, Jehú Rivera-Vargas<sup>1</sup>, Juan Carlos Zenteno-Ruiz<sup>4</sup>, Mireya Orozco-Vela<sup>1</sup>, Román Corona-Rivera<sup>1 2</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1 2</sup>.</b> <sup>1</sup> Laboratorio de Genética y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup> Unidad de Citogenética, Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital “Dr. Juan I. Menchaca”. <sup>3</sup> Hematología y Oncología Pediátrica, División de Pediatría, Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca
GM21	<b>DE WALT DISNEY A GERODERMA OSTEODISPLÁSICO: REPORTE DE UN CASO</b> <b>Shadai Chávez López<sup>1</sup> Anasofía Elizondo Plazas<sup>1</sup> Arelí López Uriarte<sup>1</sup> Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup> Depto. de Genética<sup>1</sup> Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL</b>
GM22	<b>SÍNDROME DE CUTIS LAXA AUTOSÓMICO DOMINANTE: REPORTE DE CASO CON UNA VARIANTE EN EL GEN <i>ELN</i>.</b> <b>Beatriz E. De la Fuente Cortez<sup>1</sup>, Shadai Chávez López<sup>1</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup></b> Depto. de Genética <sup>1</sup> Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL
GM23	<b>REPORTE DE UN CASO DE CONDRODISPLASIA PUNCTATA TIPO I CON MUTACIÓN PEX 7 Y TETRALOGÍA DE FALLOT</b> <b>Gerardo Emmanuel Fabián Morales<sup>1</sup>, Christian Peña Padilla<sup>2</sup>, Jorge Román Corona Rivera<sup>3</sup>.</b> (1) Médico residente del primer año Especialidad en Genética Humana, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (HCG JIM). (2) Especialista en Genética Humana, Médico adscrito al Servicio de Genética (3) Dr. en Genética Humana, Especialista en Pediatría Médica, Jefe del Servicio de Genética, Profesor Titular de Especialidad en Genética Médica.
GM24	<b>ENFERMEDAD DE TOULOUSE LOUTREC : REPORTE DE UN CASO FAMILIAR</b> <b>Ávila-Rejón Carmen Amor<sup>1,4,5</sup>, Colorado Hernández José Gabriel<sup>2</sup>, Orozco Torres Oscar<sup>3</sup>, López Balderas Nayali Alejandra<sup>1,5</sup>, Montero Ruíz Oreth<sup>1,5</sup>, Todd Quiñones Carlos Galileo<sup>1</sup></b> <sup>1</sup> Departamento de Genética Humana y Biología Molecular HAEV, SESVER <sup>2</sup> Servicio Maxilofacial HAEV, SESVER <sup>3</sup> Residente 4to año Hospital Regional 1 Octubre ISSSTE, <sup>4</sup> Servicio de Genética UMAE, IMSS <sup>5</sup> Universidad Veracruzana
GM25	<b>SÍNDROME MALAN COMO MANIFESTACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD ALÉLICA EN <i>NFIX</i>. UNA CAUSA NOVEDOSA DE SOBRECRECIMIENTO.</b> <b>María de los Ángeles García Barrera, Juan Carlos Huicochea Montiel, Alan Cárdenas Conejo, María Antonieta Araujo Solís. Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.</b>
GM26	<b>SÍNDROME DE CEFALOPOLISINDACTILIA DE GREIG Y DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA MEROSINA DEFICIENTE TIPO 1A</b> <b>Dulce María Zayago-Angeles<sup>1</sup>, Miriam Hidalgo-Ostoa<sup>1</sup>, Samantha Lopez-Ramirez<sup>1</sup>, Rosa Angelica Rosales de Avila<sup>1</sup>, Roman Morales-Martinez<sup>1</sup>, Lilita García-Ortiz<sup>2</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Ronny Kershenovich-Sefchovich<sup>3</sup>, <sup>1</sup> Servicio de Genética, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, <sup>2</sup> División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, <sup>3</sup> Hospital Español, Ciudad de México.</b>



<b>GENÉTICA MÉDICA</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GM27	<b>ESTUDIO CLÍNICO DE MANIFESTACIONES FACIALES EN PADRES DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESPECTRO FACIO AURICULO VERTEBRAL</b> Claudia Itzel Cruz Ugalde, Eni Paola Linares Mendoza, Julieta Karina Peñuelas Romero, María Isabel Barradas Hernández, María de la Luz Arenas Sordo, Instituto Nacional de Rehabilitación,
GM28	<b>PRESENTACIÓN INTRAFAMILIAR DEL ESPECTRO FENOTÍPICO ASOCIADO A VARIANTES EN COL11A1.</b> José Vázquez Montante, Alberto Hidalgo Bravo. Instituto Nacional de Rehabilitación,
GM29	<b>EL ESPECTRO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, UNA ENFERMEDAD CON FRACTURAS MÚLTIPLES Y CONTRACTURAS CONGÉNITAS: SÍNDROME BRUCK.</b> Delgado-Moreno Luis Bernardo, Becerra-Solano Luis Eduardo, Macías-Cervantes Mauricio Magdaleno de Jesús, Ruiz-Pérez Víctor Luis, Esparza-García Eduardo. Hospital de Pediatría CMNO, IMSS. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Madrid, España.
GM30	<b>OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA E HIPOFOSFATASIA: A PROPÓSITO DE UN CASO CON PRESENTACIÓN ATÍPICA</b> Mariana Luna Álvarez <sup>(1)</sup> , Melania Abreu-González <sup>(2)</sup> , Víctor Flores <sup>(2)</sup> , Victoria del Castillo Ruíz <sup>(1)</sup> , Esther Lieberman Hernández <sup>(1)</sup> 1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.
GM31	<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y MOLECULAR DE UN CASO DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA</b> Vianey Ordoñez Labastida <sup>1</sup> , Alan Cárdenas Conejo <sup>1</sup> , Juan Carlos Huicoche a Montiel <sup>1</sup> , Guadalupe Eugenia Paredes Rivera <sup>1</sup> , Alberto Hidalgo Bravo <sup>2</sup> , Lucero María José Monterde Cruz <sup>2</sup> , Ma. Antonieta Araujo Solís <sup>1</sup> . 1. Departamento de Genética UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN Siglo XXI IMSS, 2. Servicio de Genética y Genómica del Instituto Nacional de Rehabilitación.
GM32	<b>ESCLEROCÓRNEA Y LEUCOENCEFALOPATÍA; IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE PATOGENÉTICA EN COL4A1 MEDIANTE NGS</b> Tania Barragán Arévalo <sup>1</sup> , Juan Carlos Zenteno Ruiz <sup>2,3</sup> , Marisa Cruz Aguilar <sup>2</sup> , Leopoldo García Montaña <sup>2</sup> , Jessica Nava Valdez <sup>2</sup> , Victoria del Castillo Ruiz <sup>1</sup> , Camilo Villarroel Cortés <sup>1</sup> 1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México 2. Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México 3. Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México
GM33	<b>MUTACIÓN NOVEL (NM_005267.4:c.130) EN UNA FAMILIA CON 4 GENERACIONES AFECTADAS CON CATARATA CONGENITA AUTOSOMICA DOMINANTE</b> Tonatzin Loreto Rodríguez Salazar, Olga Messina-Baas, Luz María González-Huerta, María del Refugio Rivera Vega, Juan Manuel Valdés Miranda & Sergio A. Cuevas Covarrubias. Servicio de Genética, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Facultad de Medicina, UNAM.
GM34	<b>CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PACIENTES MEXICANOS CON EL SÍNDROME DE GÓMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ O CON ROMBENCÉFALOSINAPSIS</b> Dimelza Suárez-Pérez, Camilo Villarroel, Esther Lieberman, Victoria del Castillo Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. México.
GM35	<b>FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN C. 1292 C&gt;A EN EL GEN PSEN1 EN PACIENTES CON DEMENCIA FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO DEL ESTADO DE JALISCO</b> Dumois-Petersen S <sup>1,3</sup> , Gallegos MP <sup>1</sup> , Ringman JM <sup>2</sup> , Magaña T <sup>1</sup> , Perea FJ <sup>1</sup> , Figuera LE <sup>1,3</sup> . (1) División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CIBO-IMSS. (2) Departamento de Neurología, Keck School of Medicine of USC. Los Ángeles, California; U.S.A. (3) Doctorado en Genética Humana, CUCS-UdeG. Guadalajara, Jalisco; México.
GM36	<b>DELECIÓN DEL GEN AUTS2: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA</b> Rosa González-Arreola <sup>1</sup> , Vanessa Velasco-Lazalde <sup>1</sup> , Brissia Lazalde <sup>1,2</sup> (1) Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Nutrición, UJED. Durango, Dgo. México (2) Unidad de Investigación Biomédica, IMSS, Durango, Dgo. México





<b>GENÉTICA MÉDICA</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GM37	<b>NUEVA VARIANTE EN EL GEN <i>MID1</i>, ASOCIADA A FENOTIPO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE OPITZ.</b> <b>Maryangel Perea Cabrera</b> <sup>(1)</sup> , Javier T. Granados Riverón <sup>(2)</sup> , Begonia Segura Stanford <sup>(3)</sup> , Julio Erdmenger Orellana <sup>(3)</sup> , Arturo López Yañez-Blanco <sup>(1)</sup> , Rocío Sánchez Urbina <sup>(1)</sup> Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(1)</sup> , Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(2)</sup> , Departamento de Cardiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(3)</sup> .
GM38	<b>MIOPATIA RELACIONADA A VARIANTE EN EL GEN <i>MYH7</i></b> <b>REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA</b> <b>Dulce Michelle Cruz Valle</b> <sup>1</sup> , Oliver de la Torre García <sup>1</sup> , Melania Abreu González <sup>2</sup> , Juan Manuel Santana López <sup>1</sup> , Ramón Eduardo Salgado Sangri <sup>1</sup> , Claudia Paola Fernández Luna <sup>1</sup> , Mariana Reyes Rosales <sup>1</sup> <sup>1</sup> Hospital General Naval de Alta Especialidad, <sup>2</sup> Laboratorio de Secuenciación Masiva, Genos Médica
GM39	<b>SÍNDROME CANTÚ. REPORTE DE CASO.</b> <b>María Angélica Ramírez-Hernández</b> <sup>1</sup> , Luis Eduardo Figuera Villanueva <sup>1,2</sup> <sup>1</sup> Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), <sup>2</sup> Centro Médico Nacional de Occidente UMAE Pediatría
GM40	<b>SÍNDROME DE MYHRE: LA EVOLUCIÓN DEL FENOTIPO.</b> <b>Lizbeth Carolina Morales Ríos</b> <sup>1</sup> , Marisol Ibarra Ramírez <sup>1</sup> , Gabriela Elizondo Cárdenas <sup>1</sup> , Laura E. Mart de Villarreal <sup>1</sup> <sup>1</sup> Depto. de Genética Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UAN
GM41	<b>NUEVA VARIANTE PATOGENICA DEL SÍNDROME MICPCH: MICROCEFALIA CON HIPOPLASIA PONTOCEREBELOSA</b> <b>Ana Cecilia Jara Ettinger</b> <sup>1</sup> , Alan Cárdenas Conejo <sup>1</sup> , Juan Carlos Huicochea Montiel <sup>1</sup> , Melania Abreu González <sup>2</sup> , Víctor Missael Flores López <sup>2</sup> , Fernando Fernández Ramírez <sup>3</sup> , Luz María Garduño Zarazúa <sup>4</sup> , María Antonieta Araujo Solís <sup>1</sup> , Haydee Rosas Vargas <sup>4</sup> <sup>1</sup> Departamento de Genética UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund, CMN Siglo XXI, IMSS. <sup>2</sup> GENOS Médica, centro especializado en genética. <sup>3</sup> Servicio de genética del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga <sup>4</sup> Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS.
GM42	<b>ENFERMEDAD DE PYLE, DESCRIPCION DE UN CASO CLÍNICO</b> <b>Martínez Méndez José Hilario</b> , Ruiz Cruz Eugenia Dolores Dolores, Olivares Bernal Grecia Cecilia. Departamento de Genética del Hospital General, Centro Médico Nacional la Raza, IMSS
GM43	<b>REPORTE DE UN CASO: SÍNDROME DE WARBURG MICRO TIPO 1</b> <b>Edith Adriana Pérez González</b>
GM44	<b>MUTACIÓN DE NOVO RECURRENTE EN EL GEN <i>ATP1A3</i> EN UNA PACIENTE MEXICANA CON HEMIPLEJÍA ALTERNANTE DE LA INFANCIA DETECTADA POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN</b> <b>Carolina Isabel Galaz Montoya</b> <sup>1</sup> , Sofía Alcaraz Estrada <sup>2</sup> , Leopoldo García Montañón <sup>3</sup> , Juan Carlos Zenteno <sup>3,4</sup> , Raúl Eduardo Piña Aguilar <sup>5,6</sup> <sup>1</sup> Hospital Infantil del Estado de Sonora, <sup>2</sup> Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, <sup>3</sup> Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, <sup>4</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, <sup>5</sup> Universidad de Aberdeen, <sup>6</sup> Harvard
GM45	<b>DISCORDANCIA FENOTÍPICA GENITAL EN TORACONFALOPAGOS</b> <b>BQD Alberto Cortes García</b> <sup>1</sup> , Dra. Rosalba Sevilla Montoya <sup>1</sup> , Dr. Javier Pérez Durán <sup>1</sup> , Dra. Mónica Aguinaga Ríos <sup>1</sup> , Dra. Yolotzin Valdespino <sup>2</sup> , Dra. Irma Eloísa Monroy Muñoz <sup>1</sup> Departamento de Genética y Genómica Humana <sup>1</sup> , Departamento de Patología <sup>2</sup> Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.



<b>GENÉTICA MÉDICA</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GM46	<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROMES PROGEROIDES, A PROPÓSITO DE UN CASO POR MUTACIONES EN <i>PYCR1</i>.</b> <b>Janeth Araujo Cárdenas</b> <sup>1</sup> , Oswaldo Contreras Sánchez <sup>1</sup> , Adameck Hernández Collazo <sup>2</sup> , Lessel Davor <sup>3</sup> , Regina Ávila Bretherton <sup>4</sup> , Jaime Asael López Valdez <sup>2</sup> . <sup>1</sup> Departamento de Pediatría, <sup>2</sup> Clínica de Genodermatosis, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, <sup>3</sup> Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, <sup>4</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán INCMNSZ.
GM47	<b>MOSAICISMO ANDROGENÉTICO/BIPARENTAL EN UN PACIENTE CON HAMARTOMA HEPÁTICO Y DISPLASIA MESENQUIMATOSA DE LA PLACENTA</b> <b>Valeria D. Vicente Juárez</b> , M.Yolotzín Valdespino Vázquez <sup>2</sup> , J.David Soriano Jiménez <sup>2</sup> , Irma E. Monroy Muñoz <sup>1</sup> , Javier Pérez Durán <sup>1</sup> , Mónica Aguinaga Ríos <sup>1</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, Departamento de Genética <sup>1</sup> , Departamento de Patología <sup>2</sup> . Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes.
GM48	<b>SÍNDROME CASAMASSIMA MORTON NANCE: REPORTE DE 3 CASOS NO RELACIONADOS</b> <b>Cristian Irela Aranda Sánchez</b> <sup>1</sup> , Sandra Olvera Molina <sup>1</sup> , Izabel Maryalexandra Ríos Flores <sup>1</sup> , Jorge Román Corona Rivera <sup>1</sup> , Olivia Blancas Jacobo <sup>2</sup> , Christian Peña Padilla <sup>1,2</sup> <sup>1</sup> Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Guadalajara, Jalisco. <sup>2</sup> Servicio de Neonatología, Unidad especializada para la atención obstétrica y neonatal.
GM49	<b>ENFERMEDAD DE ALEXANDER TIPO I EN UN PACIENTE MEXICANO</b> <b>Emmanuel Alejandro Alcalá Armas</b> <sup>1</sup> , Patricia Denisse Trillo Gaytán <sup>1</sup> , María Sammanta Elizabeth García Muñoz <sup>1</sup> , Juan Fernando Capristo González <sup>1</sup> , Carlos Raúl Carmona Vázquez <sup>1</sup> , Salomón Israel González Domínguez <sup>1</sup> , Jaime Asael López Valdez <sup>1</sup>
GM50	<b>APLICACIÓN DEL ACRÓNIMO PHENOS EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON ASOCIACIÓN VACTERL-H PARA DETECTAR CANDIDATOS A ESTUDIO DE FRAGILIDAD CROMOSÓMICA PARA DESCARTAR ANEMIA DE FANCONI</b> <b>García-de Teresa Benilde</b> <sup>1</sup> , Garza-Mayén Gilda <sup>2</sup> , Molina Bertha <sup>1</sup> , Lieberman Esther <sup>2</sup> , del Castillo Victoria <sup>2</sup> , Frías Sara <sup>1,3</sup> . 1- Laboratorio de citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, 2-Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, 3- Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
GM51	<b>SÍNDROME 3 MC1 EN UN NIÑO MEXICANO CON UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN <i>MASP1</i></b> <b>Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara</b> <sup>1</sup> , Ma. Teresa Villareal-Molina <sup>2</sup> , Alessandra Carnevale-Cantoni <sup>2</sup> , Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón <sup>3</sup> , Nidia Escobar-Hernández <sup>3</sup> , Leonor Jacobo-Albavera <sup>2</sup> , Mayra Domínguez-Pérez <sup>2</sup> , Erick Mendoza-Mendoza <sup>3</sup> , Julio César Quiroz-Barrios <sup>3</sup> , Berenice Ocaña Flores <sup>3</sup> Hospital para el Niño de Toluca, IMIEM <sup>1</sup> , INMEGEN <sup>2</sup> , Hospital General “Dr. Manuel Gea González” <sup>3</sup>
GM52	<b>SÍNDROME 3MC: REPORTE DE UNA NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN ESTADO HOMOCIGOTO EN <i>MASP1</i></b> <b>Gilda Garza-Mayén</b> <sup>1</sup> , Miguel Ángel Alcántara-Ortigoza <sup>1,2</sup> , Jill Clayton-Smith <sup>3</sup> , Chloe Ashton <sup>3</sup> , Sinhué Díaz-Cuellar <sup>1,4</sup> , Ariadna González del Angel <sup>1,2</sup> <sup>1</sup> Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría <sup>2</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, <sup>3</sup> Manchester Centre for Genomic Medicine, Institute of Human Development, United Kingdom, <sup>4</sup> Enlace Científico, Enfermedades Lisosomales, Shire México.
GM53	<b>INFORME DEL PRIMER CASO MEXICANO DE ATAXIA LIGADA AL X TIPO 1</b> <b>Olivera Bernal Grecia Cecilia</b> <sup>1</sup> , Ruiz Cruz Eugenia Dolores <sup>1</sup> , Flores Lagunes Luis Leonardo <sup>2</sup> , Carrillo Sánchez Karol <sup>2</sup> , Molina Garay Carolina <sup>2</sup> , Jiménez Olivares Marco <sup>2</sup> , González Cuevas Ángel Ricardo <sup>1</sup> , Alaez Verson Carmen <sup>2</sup> . <sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Genética <sup>2</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de diagnóstico Genómico



<b>GENÉTICA MÉDICA</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GM54	<b>POLIMORFISMO DE <i>ELMO1</i> Y <i>TJP1</i> EN EL FENOTIPO DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 3</b> <b>Claudia B. Montaña-Montejano</b> <sup>1</sup> , Sergio Alberto Ramirez-García <sup>2-3</sup> , José Sánchez-Corona <sup>1,4</sup> , Luz Margarita Baltzar-Rodríguez <sup>3</sup> , Ma. Cristina Morán-Moguel <sup>1</sup> , Ingrid Dávalos-Rodríguez <sup>1,5</sup> , Nory Dávalos-Rodríguez <sup>1,7</sup> , Gema Castañeda-Cisneros <sup>6</sup> , Diana García-Cruz <sup>1,7</sup> <sup>1</sup> Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup> Universidad de la Sierra Sur, <sup>3</sup> Facultad de Medicina Universidad de Colima, <sup>4</sup> División de Medicina Molecular y <sup>5</sup> Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS, <sup>6</sup> Servicio de Neurocirugía, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, <sup>7</sup> Instituto de Genética Humana, <sup>2</sup> Instituto de Genética Humana, “Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara.
GM55	<b>ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C1 DE INICIO JUVENIL EN 6 HERMANOS.</b> <b>Ana Gabriela Pérez Romero</b> <sup>1</sup> , Rodrigo Reyes Pavón <sup>1</sup> , Patricia Martín Gutiérrez <sup>1</sup> , Adriana Ramírez Medrano <sup>2</sup> , Gerónimo Aguayo Leyte <sup>3</sup> , Jaime Asael López Valdéz <sup>3</sup> <sup>1</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes <sup>2</sup> Medicina Interna, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. <sup>3</sup> Clinica de Neurogenética, Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
GM56	<b>PICNODISOSTOSIS: ANÁLISIS DE UN CASO CLÍNICO</b> <b>Jorge Cristerna Guerrero</b> <sup>1</sup> , Wendy Yaritza González Cervantes <sup>1</sup> , Matxil Violeta Díaz Benavides <sup>1</sup> , Miriam Pavelth Casillas Ávila <sup>2,4</sup> , Jenny Magnolia Casillas Ávila <sup>2</sup> , Rodrigo Abdel Fuentes García <sup>2</sup> , María Gabriela Corona Tabares <sup>3</sup> , Irene Gutiérrez Dueñas <sup>3</sup> <sup>1</sup> Estudiante, <sup>2</sup> docente, Universidad Autónoma de Nayarit, Unidad Académica de Medicina, <sup>3</sup> docente Unidad Académica de Odontología, <sup>4</sup> Hospital Tepic “Antonio Gonzalez Guevara” SSN.
GM57	<b>HEMOCROMATOSIS NEONATAL EN UN PACIENTE CON DEFICIENCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA POR MUTACIÓN c.179C&gt;G EN EL GEN <i>OTC</i></b> <b>Peña Padilla Christian</b> <sup>1</sup> , Sandoval Herrera José de Jesús <sup>2</sup> , Zavala Cortes Ignacio <sup>2</sup> , Aranda Sánchez Cristian Irela <sup>2</sup> , Orozco Vela Mireya <sup>1</sup> , Garrido Camelo Juan Alberto <sup>3</sup> , Corona Rivera Jorge Román <sup>1</sup> 1. Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” 2. Servicio de Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” 3. Centro Médico Puerta de Hierro Sur, Guadalajara, Jalisco, México
GM58	<b>DESORDEN CONGÉNITO DE LA DEGLICOSILACIÓN. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA</b> <b>Rios-Flores Izabel</b> <sup>1</sup> , Acosta-Fernández Elizabeth <sup>1</sup> , Zavala-Cortés Ignacio <sup>1</sup> , Peña-Padilla Christian <sup>1</sup> , Corona-Rivera Jorge Román <sup>1,2</sup> . <sup>1</sup> Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; <sup>2</sup> Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara.
GM59	<b>SÍNDROME DE COSTILLAS CORTAS POLIDACTILIA</b> <b>García Esquivel Lidia</b> , Patiño Félix Xochitl y Ojeda Salazar Saulo R. Laboratorio de Citogenética, UAMH y CS de la UAZ.



<b>GENÉTICA REPRODUCTIVA PRENATAL Y PERINATAL (GR)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GR08	<b>IDENTIFICACION DE VARIANTES DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL GEN FOXL2 POSIBLEMENTE ASOCIADAS CON INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA IDIOPÁTICA</b> Jorge A. Cerón Albarrán <sup>1</sup> , Irma E. Monroy Muñoz <sup>1</sup> , Alejandro Martínez Juárez <sup>1</sup> , Rosalba Sevilla Montoya <sup>1</sup> , Nayeli Martínez Cruz <sup>1</sup> , Adrián Flores Romero <sup>1</sup> , Vianney Cortés-González <sup>2</sup> . <sup>1</sup> Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”. <sup>2</sup> Asociación Para Evitar la Ceguera en México.
GR09	<b>PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA EL ABORDAJE PRE Y POSTNATAL DE LA ENFERMEDAD QUÍSTICA RENAL.</b> Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal <sup>1</sup> , María Yolotzin Valdespino Vázquez <sup>1</sup> , Javier Pérez Durán <sup>1</sup> , Mónica Aguinaga Ríos <sup>1</sup> . Instituto Nacional de Perinatología
GR10	<b>ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE UNA MUESTRA DE PACIENTES CON HIDROPS FETAL NO INMUNE DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA</b> Daniela Medina Castro, Pamela Ayala Hernández, Andrea Argil González, Alonso Ortegón López, María Amparo Morales Acuña, Alejandro Martínez Juárez. Departamento de Genética y Departamento de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
GR11	<b>ANÁLISIS DE 720 ESTUDIOS PRENATALES NO INVASIVOS EN SANGRE MATERNA. EXPERIENCIA DE LIFE IN GENOMICS.</b> Judith Angélica Ramírez Rosete, Valeria Guzmán Olvera, Clara Ibet Juárez Vázquez, Ricardo Alejandro Lara Aguilar, Herbert García Castillo. Life in Genomics®.
GR12	<b>CITOGENÉTICA PRENATAL, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN NUESTRO LABORATORIO</b> Conrado E. Uría Gómez <sup>1</sup> , Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros <sup>1</sup> , Angélica Rodríguez Gómez <sup>1</sup> . 1) Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx
GR13	<b>FENOTIPO PERINATAL DEL ZIKA EN PACIENTES CON DESBALANES CROMOSÓMICOS</b> Rosa Martha Lara Enríquez <sup>1</sup> , Mónica Aguinaga Ríos <sup>1</sup> , María Valdespino Vázquez <sup>2</sup> , Juan David Soriano Jiménez <sup>2</sup> , Alejandro Martínez Juárez <sup>1</sup> , Irma E Monroy Muñoz <sup>1</sup> , Javier Pérez Durán <sup>1</sup> , Juan Carlos Ibañez Salvador <sup>1</sup> , Rosalba Sevilla Montoya <sup>1</sup> 1) Departamento de Genética y Genómica Humana del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) 2) Departamento de Patología del INPer

<b>GENÉTICA DE POBLACIONES Y EPIDEMIOLOGÍA (GP)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GP07	<b>PREVALENCIA DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES DEL FACTOR V (LEIDEN), PROTROMBINA (G20210A) Y MTHFR (C677T) EN PACIENTES CON ABORTO DE REPETICIÓN EN EL CENTRO DE MÉXICO</b> Elí Daniel García Martínez <sup>1</sup> , Adrián Jiménez González <sup>2</sup> , Francisco Javier Preciado Gutiérrez <sup>1</sup> , Valeria Porrino Tavarez <sup>1</sup> , Claudia Estefanía Victoria Cruz <sup>1</sup> , Alejandro Rosas Cabral <sup>1</sup> , Rafael Gutiérrez Campos <sup>1</sup> <sup>1</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes, <sup>2</sup> Universidad de Guadalajara
GP08	<b>PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO 4G/5G DEL GEN DE PAI-1 EN PACIENTES CON ABORTO DE REPETICIÓN EN EL CENTRO DE MÉXICO</b> Claudia Estefanía Victoria Cruz <sup>1</sup> , Elí Daniel García Martínez <sup>1</sup> , Adrián Jiménez González <sup>2</sup> , Francisco Javier Preciado Gutiérrez <sup>1</sup> , Valeria Porrino Tavarez <sup>1</sup> , Alejandro Rosas Cabral <sup>1</sup> , Rafael Gutiérrez Campos <sup>1</sup> <sup>1</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes, <sup>2</sup> Universidad de Guadalajara



<b>GENÉTICA DE POBLACIONES Y EPIDEMIOLOGÍA (GP)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
GP09	<b>PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN UN HOSPITAL MATERNO-INFANTIL EN MEXICALI</b> <b>Eva Glenn-Lecea<sup>1</sup></b> , Rafael Ayala <sup>1</sup> , Juan Angel de León <sup>2</sup> , Dolores Hernández-Almaguer <sup>1</sup> <sup>1</sup> Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, <sup>2</sup> Hospital Regional Materno Infantil de Mexicali
GP10	<b>EL POLIMORFISMO C491T DEL GEN N-ACETILTRANSFERASA 2 SE ASOCIA CON MAYOR RIESGO PARA LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO</b> <b>Kassandra García López<sup>1,2</sup></b> , Mariana Lecourtois Amézquita <sup>2,3</sup> , Betzaida Cuevas Córdoba <sup>4</sup> , Juan Santiago García <sup>2</sup> <sup>1</sup> Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica, <sup>2</sup> Instituto de Investigaciones Biológicas, <sup>3</sup> Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, <sup>4</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica.
GP11	<b>LOS POLIMORFISMOS RS225014 Y RS12885300 DEL GEN <i>DIO2</i> NO SE ASOCIAN A OSTEOARTRITIS DE RODILLA EN PACIENTES MEXICANOS.</b> <b>Matvey Sosa Arellano</b> , Norma Celia Gonzalez Huerta, Eugenio Morales Hernández, Antonio Miranda Duarte. Instituto Nacional de Rehabilitación.
GP12	<b>ANÁLISIS DE HAPLOGRUPOS DE ADN MITOCONDRIAL EN INDIVIDUOS DEL NORTE DE MÉXICO CON OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE RODILLA</b> <b>J. Rafael Argüello Astorga<sup>1*</sup></b> , Lizette Sarai Aguilar Muñiz <sup>1</sup> , Faviel Francisco González Galarza <sup>1</sup> , Francisco Javier Blanco García <sup>2</sup> , Fernando Hernández Terán <sup>1</sup> , Rubén Daniel Arellano Pérez Vertti <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila de Torreón, Coahuila, México. <sup>2</sup> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, España.
GP13	<b>POLIMORFISMOS EN EL GEN VDR Y SU RELACIÓN CON OSTEOPOROSIS DE CADERA.</b> <b>Edith Falcón Ramírez<sup>1</sup></b> , Ma. Del Pilar Diez García <sup>2</sup> , Margarita Valdés Flores <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Servicio de Genética- INR, <sup>2</sup> Clínica de Osteoporosis-INR.
GP14	<b>HAPLOTIPOS DE RS4335 Y RS4344 EN EL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y SU RELACIÓN CON PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL.</b> <b>Paola Molina Manzano<sup>1</sup></b> , Carmen Y. Barrera Salmerón <sup>1</sup> , Jorge Barrera Alcocer <sup>1</sup> , Aralia B. Salgado Bernabé <sup>1</sup> , Ines Matia Garcia <sup>1</sup> , Isela Parra Rojas <sup>1</sup> , Lorenzo Salgado Goytia <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes. Facultad de Ciencias Químico Biológicas. Universidad Autónoma de Guerrero.
GP15	<b>“RELACIÓN DEL POLIMORFISMO G5665T EN EL GEN <i>EDN 1</i> Y LOS NIVELES DE ENDOTELINA 1 EN LA PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL”</b> <b>Itzel García Berber<sup>1</sup></b> , Aralia B. Salgado Bernabé <sup>1</sup> , Linda Anahi Marino Ortega <sup>1</sup> , Isela Parra Rojas <sup>1</sup> , Lorenzo Salgado Goytia <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes. Facultad de Ciencias Químico Biológicas. Universidad Autónoma de Guerrero.
GP16	<b>ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES <i>CYP2C9</i> Y <i>CYP2C8</i> ASOCIADOS AL METABOLISMO DE AINES EN POBLACIÓN DE LA COMARCA LAGUNERA</b> <b>Faviel Francisco González-Galarza<sup>1</sup></b> , Hada Michel-Martínez <sup>1</sup> , Rubén Daniel Arellano-Pérez Vertti <sup>1</sup> , Francisco Carlos López-Márquez <sup>1</sup> , Jesús Rafael Argüello-Astorga <sup>1,2</sup> , <sup>1</sup> Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, <sup>2</sup> Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón, Coahuila
GP17	<b>FRECUENCIA DE LA VARIANTE FUNCIONAL p.Val66Met DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO EN POBLACIÓN MESTIZO MEXICANA SANA Y EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA</b> <b>Eva Guadalupe Palacios Serrato<sup>1*</sup></b> , Alberto Ortega Vázquez <sup>2</sup> , Marisol López López <sup>2</sup> , Nancy Monroy Jaramillo. <sup>1**</sup> <sup>1</sup> Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. <sup>2</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.





<i>ESTUDIOS GENÓMICOS (EG)</i>	
CLAVE	TRABAJO
EG08	<p><b>ANÁLISIS DE LA VARIANTE RS13306560 DEL GEN MTHFR, CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LA ENZIMA EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y FRECUENCIAS ALÉLICAS EN POBLACIÓN MEXICANA.</b></p> <p><b>María Isabel Ramírez Sixtos<sup>1</sup></b>, Nathalí Fuentes García<sup>1</sup>, Carlos Palma Flores<sup>3</sup>, Miriam Pavelth Casillas Ávila<sup>5</sup>, Edgar Oswaldo Zamora González<sup>6</sup>, María José Madera Herrera<sup>6</sup>, Coral-Vázquez Ramón Mauricio<sup>4</sup>, Luz Berenice López Hernández<sup>2</sup>.<sup>1</sup>Instituto Politécnico Nacional, <sup>2</sup>División de Investigación Biomédica, Subdirección de Enseñanza e Investigación CMN 20 de Noviembre ISSSTE, <sup>3</sup>Catedra CONACyT-Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ESM-IPN, <sup>4</sup>Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ESM-IPN, <sup>5</sup>Universidad Autónoma de Nayarit, <sup>6</sup>Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara.</p>
EG09	<p><b>ASOCIACIÓN DEL SNP RS4680 DEL GEN <i>COMT</i> CON EL DESEMPEÑO MATEMÁTICO.</b></p> <p><b>M. de Lourdes Ramírez-Dueñas<sup>1</sup></b>, M. Esmeralda Matute<sup>1</sup>, Roberto P. Abreu-Mendoza<sup>1</sup>, Yaira Chamorro<sup>1</sup>, J. Alejandro Morales<sup>2</sup>, M. Teresa Romero-Gutierrez<sup>2</sup>, Adriana P. Mendizabal<sup>3</sup> y Jonathan Bernal-Ramírez<sup>3</sup>,</p> <p><sup>1</sup>Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara, <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Computacionales y <sup>3</sup>Departamento de Farmacobiología, CUCEI Universidad de Guadalajara. México</p>
EG10	<p><b>VARIANTES MITOCONDRIALES ASOCIADAS A RASGOS METABÓLICOS EN POBLACIÓN INDÍGENA MEXICANA</b></p> <p><b>Angélica Martínez-Hernández<sup>1</sup></b>, Humberto García-Ortiz<sup>1</sup>, Marlen Flores-Huacuja<sup>1</sup>, Cecilia Contreras-Cubas<sup>1</sup>, Francisco Barajas-Olmos<sup>1</sup>, Lorena Orozco<sup>1</sup>.<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunogenómica y enfermedades metabólicas, Instituto Nacional de Medicina</p>
EG11	<p><b>PAPEL DE LAS VARIANTES -2081G/A, ASP299GLY Y THR399IIE DEL GEN <i>TLR4</i> CON SUSCEPTIBILIDAD Y GRAVEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO</b></p> <p><b>Juan Carlos López Vázquez<sup>1</sup></b>, Julián Ramírez Bello<sup>2</sup>,</p> <p>Laboratorio de Hematopatología, ENCB-IPN, <sup>2</sup>. Laboratorio de Investigación de Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México</p>
EG12	<p><b>WINTERFACE V2.0: HERRAMIENTA PARA LA DETECCIÓN DE VARIANTES Y APOYO EN EL DIAGNÓSTICO GENÓMICO</b></p> <p><b>Mendoza-Monzoy Diana<sup>1</sup></b>, Lozano-González Karla<sup>1</sup>, Aguilar-Ordoñez Israel<sup>1</sup>, Larios-Serrato Violeta<sup>1</sup>, Perez- Villatoro Fernando<sup>1</sup>, Alaez-Verson Carmen<sup>2</sup>, Watanabe Ryosuke</p>



<i>ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES (ELSA)</i>	
CLAVE	TRABAJO
ELSA02	<p><b>INTEGRACIÓN DE UNA RED INTERDISCIPLINARIA E INTERINSTITUCIONAL PARA ELEVAR LA CALIDAD EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR EN MÉXICO A TRAVÉS DE LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA: UN ESTUDIO PILOTO</b>  <b>Edgar Oswaldo Zamora González<sup>4</sup></b>, María Isabel Ramírez Sixtos<sup>1</sup>, Nathalí Fuentes García<sup>1</sup>, Carlos Palma Flores<sup>2</sup>, Miriam Pavelth Casillas Ávila<sup>3</sup>, María José Madera Herrera<sup>4</sup>, Luz Berenice López Hernández<sup>5</sup>.</p> <p><sup>1</sup>Instituto Politécnico Nacional, División de Investigación Biomédica, Subdirección de Enseñanza e Investigación CMN 20 de Noviembre, <sup>2</sup>Catedra CONACyT-Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina-IPN, <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Nayarit, <sup>4</sup>Centro Universitario del Norte Universidad de Guadalajara, División de Investigación Biomédica, Subdirección de Enseñanza e Investigación CMN 20 de Noviembre ISSSTE.</p>
ELSA03	<p><b>DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN INSTRUMENTO DE MEDICIÓN PARA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY</b>  <b>Adriana Ochoa Morales</b>, Tania Hernández Mojica, Francisco Paz Rodríguez, Mireya Chávez Oliveros, Cielo Muñoz Olvera, Juana Inés Navarrete Martínez, Luis F. Pineda Galindo, Roberto Sandoval Pacheco, Luis Eduardo Morales Buenrostro, Alejandro Aguilar Pedro, Claudia Cossío Mandujano, Karen Dublan García, Luis Eduardo Figuera Villanueva, Francisco J. Marín Gutiérrez, Juan Carlos Pérez García, Juan Manuel Romero Trejo, Yolanda Sánchez Jiménez, Yuritzi Santillán Hernández, Guillermo Valadez Juvera, Adriana Valdés Barrena Adriana, L. Olivia Vales Hidalgo, Ericka Vargas Quevedo, Camacho Molina Alejandra</p> <p>1. Departamento de Genética, INNN. 2. Departamento de Neuropsicología, INNN. 3. Departamento de Nefrología, HGZ No. 8, IMSS. 4. Departamento de Genética, Hospital PEMEX Sur. 5. Departamento de Neuropediatría, Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, SEDENA. 6. Departamento de Pediatría, Hospital para el Niño Poblano. 7. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán. 8. Departamento de Nefrología Pediátrica, IMSS Durango. 9. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. 10. Departamento de Medicina Interna, IMSS SLP. 11. Departamento de Neurología, Hospital Christus Muguerza. 12. Departamento de Medicina Interna, CMN La Raza, IMSS. 13. Departamento de Cardiología, UMAE Cd. Obregón, IMSS. 14. Departamento de Neurootología, INNN. 15. Departamento de Genética, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. 16. Departamento de Nefrología, UMAE Cd. Obregón, IMSS. 17. Departamento de Neurooftalmología, INNN. 18. Departamento de Medicina Interna Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.</p>
ELSA04	<p><b>MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN NACIDOS VIVOS Y MUERTES FETALES DE LA CIUDAD DE MÉXICO, 2008-2015</b>  <b>Sonia Canún-Serrano<sup>1</sup></b>, Javier Valdés-Hernández<sup>2</sup>, Aldelmo Eloy Reyes-Pablo<sup>3</sup>, Eduardo Navarrete-Hernández<sup>4</sup>.</p> <p><sup>1</sup>Jubilada del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y UNAM. Ciudad de México, México. <sup>2</sup>Hospital Nacional Homeopático, Ciudad de México, México. <sup>3</sup>División de Gineco-obstetricia del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Ciudad de México, México, <sup>4</sup>Jubilado del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México</p>





<b>ESTUDIOS METABÓLICOS (EM)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
EM06	<b>COBERTURA DE TAMIZAJE Y PREVALENCIA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN 4 INSTITUCIONES PÚBLICAS DEL ESTADO DE YUCATÁN DEL 2013 AL 2017.</b> José Raúl Vázquez-Ávila <sup>1</sup> , Félix-Julián Campos-García <sup>2</sup> , Angélica Moreno-Enríquez <sup>1*</sup> . 1. Universidad Marista de Mérida, 2. Jefe de Laboratorio de Genética Tamiz Más. 1
EM07	<b>DEFICIENCIA DE 2-METIL-3-HIDROXIBUTIRIL COA DESHIDROGENASA REPORTE DE DOS FAMILIAS Y REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD.</b> Mateo-Madrigal Daniela, Vela-Amieva Marcela, Belmont-Martínez Leticia. Instituto Nacional de Pediatría
EM08	<b>DETERMINACION DE ARILSULFATASA A LEUCOCITARIA PARA EL DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA</b> Ignacio Salazar-Marrón, Jesús Alejandro Juárez-Osuna, Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, José Elías García-Ortiz Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS; Guadalajara, Jalisco, México.
EM09	<b>CRANEOLACUNIA EN UN PACIENTE CON MUCOPOLISACARIDOSIS: LO RARO DE LO RARO</b> Fuerte Olvera Sadya, Sánchez Sánchez Luz María, Morales Ochoa Hortencia, Morones García Daniela, Torres López Armando. Hospital de Especialidades UMAE 25, Monterrey, N.L.
EM10	<b>ENFERMEDAD DE MORQUÍO O MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV (MPS IV)</b> Román Morales Martínez <sup>1</sup> , Miriam Hidalgo Ostoa <sup>1</sup> , Samantha López Ramírez <sup>1</sup> , Rosa Angélica Rosales de Ávila <sup>1</sup> , Dulce María Zayago Angeles <sup>1</sup> , María del Carmen Chima Galán <sup>2</sup> , Liliana García Ortiz <sup>2</sup> , Eduardo Salazar Valenzuela <sup>1</sup> , Yuritzi Santillán Hernández <sup>1</sup> , <sup>1</sup> Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, <sup>2</sup> División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
EM11	<b>HALLAZGOS POLISOMNOGRAFICOS EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS</b> González-Vargas Andrea, Ruiz-Pedroza María Dolores, Pinto-Arocha Aurea, Valdéz-López Héctor, Morales-Ochoa Hortencia, Sánchez-Sánchez Luz María. Hospital de Especialidades UMAE 34. Departamento de Neumopediatría y Polisomonografía.
EM12	<b>LINFEDEMA EN DORSO DE PIES Y CUELLO ALADO A PROPÓSITO DE UN CASO CON SÍNDROME DE SLY</b> José Angel Salas García <sup>1</sup> , Luz Elena Berrones Moreno <sup>2</sup> , Jaime Asael López Valdéz <sup>1</sup> <sup>1</sup> Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH. <sup>2</sup> CRIT Aguascalientes.
EM13	<b>DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA ASOCIADO A ANEMIA HEMOLÍTICA NEONATAL, DESCRIPCIÓN DE UN CASO.</b> Félix Julián Campos García, Daniel Noé Barrera Cámara, Silvina Noemi Contreras Capetillo, Luz del Alba Herrera Pérez, Claudia Margarita Moreno Graciano, Isabel Ibarra González, Felipe Ángel Maldonado Solís, Marcela Vela Amieva
EM14	<b>FENOTIPO MIOPÁTICO EN ENFERMEDAD DE POMPE: REPORTE DE UN CASO JUVENIL CON CARACTERIZACIÓN MOLECULAR</b> Paulina Vianey Álvarez Quiroz, Victoria del Castillo Ruiz, Camilo Villarroel Cortés Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México



<b>FARMACOGENÉTICA Y TRATAMIENTO</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
FT03	<b>ASOCIACIÓN DE VARIANTES DEL GEN <i>ABCB1</i> CON ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE EN PACIENTES MEXICANOS</b> <b>Jorge Luis Guerrero Camacho</b> <sup>1</sup> ; José de Jesús Flores Rivera <sup>2</sup> ; Teresita Corona Vázquez <sup>2</sup> ; Adriana Ochoa Morales <sup>1</sup> ; David Dávila <sup>1</sup> ; Leticia Martínez <sup>1</sup> ; Alejandra Camacho <sup>1</sup> ; Aurelio Jara Prado <sup>1</sup> . <sup>1</sup> Departamento de Genética; <sup>2</sup> Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México
FT04	<b>EFFECTO DEL BLOQUEO DEL NERVI INTERESCALÉNICO SOBRE LA EXPRESIÓN DE CITOCINAS DE RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA DE HOMBRO: ENSAYO CLÍNICO.</b> <b>Gabriel Enrique Mejía Terrazas</b> <sup>1,2,3*</sup> , Michell Ruíz Suárez <sup>3</sup> , Felipe Vadillo Ortega <sup>4,5</sup> , Rebecca Elizabeth Franco y Bourland <sup>3</sup> , Eunice López Muñoz <sup>2**</sup> . <sup>1</sup> Hospital Ángeles México, <sup>2</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, <sup>3</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, <sup>4</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, <sup>5</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica
FT05	<b>LA TRANSDUCCIÓN ADENOVIRAL <i>IN VIVO</i> DEL GEN BMP-7 REVIERTE LA CIRROSIS HEPÁTICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN HÁMSTER</b> <b>Daniel Cervantes-García</b> <sup>1,2</sup> , Gissela Borrego-Soto <sup>6</sup> , Augusto Rojas-Martínez <sup>6</sup> , Liseth Rubí Albada-Muruato <sup>5</sup> , Eva Salinas <sup>2</sup> , Javier Ventura-Juárez <sup>3</sup> , Martin Humberto Muñoz-Ortega <sup>4</sup> <sup>1</sup> Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, Ciudad de México, México. <sup>2</sup> Departamento de Microbiología, <sup>3</sup> Departamento de Morfología, <sup>4</sup> Departamento de Química, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, Ags. México. <sup>5</sup> Unidad Multidisciplinaria, Campus Ciudad Valles, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Ciudad Valles, SLP. México. <sup>6</sup> Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, NL, México.
FT06	<b>IDENTIFICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS <i>CYP2C9*2</i> Y <i>CYP2C9*3</i> EN PACIENTES MAYA-MESTIZOS CON DIABETES TIPO 2</b> <b>Aurea Acosta-Tun</b> <sup>1</sup> , Bárbara Peña-Espinoza <sup>1</sup> , Katy Sánchez-Pozos <sup>2</sup> , Guadalupe Ortiz-López <sup>2</sup> , Marta Menjívar <sup>1,3</sup> <sup>1</sup> Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán (PC&TY), Mérida, Yucatán, México <sup>2</sup> Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, CDMX, México <sup>3</sup> Unidad de Medicina Personalizada UNAM en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

<b>EDUCACIÓN Y ARTE (EA)</b>	
<b>CLAVE</b>	<b>TRABAJO</b>
EA01	<b>ELEMENTOS DE MORFOLOGÍA: DESCRIBIENDO EL FENOTIPO EN EL MÉXICO ANTIGUO</b> <b>Mario René Romero González,</b> Coordinación de la Consulta Externa, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

## ANÁLISIS DE LOS GENES CANDIDATO *HOXA2*, *TCOF1*, *SALL1*, *EYAI* Y *TBX1* EN PACIENTES MEXICANOS CON MICROTIA

Bernardette Estandía Ortega, Ariadna González del Ángel, Liliana Fernández Hernández, Miriam Erandi Reyna Fabián, José Antonio Velázquez Aragón, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza  
Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría  
[bernsestandia@yahoo.com.mx](mailto:bernsestandia@yahoo.com.mx)

Palabras clave: microtia, EFAV, secuenciación de nueva generación

**Introducción.** La microtia se considera una expresión mínima del espectro facio auricular vertebral (EFAV). En los casos aislados la etiología si son únicos es desconocida y si son familiares puede ser monogénica o multifactorial. Los genes *HOXA2*, *TCOF1*, *SALL1*, *EYAI* y *TBX1* están involucrados en la génesis del pabellón auricular, por lo que variantes génicas patogénicas (VGP) y/o benignas (VGB) en ellos podrían ser causales o conferir susceptibilidad para microtia. Se han reportado 3 familias con microtia de herencia autosómico dominante (AD) y recesiva (AR) por VGP en *HOXA2* (7p15.2)<sup>(1-3)</sup>, así como 1 de 4 casos de EFAV sin datos de Treacher-Collins con la variante c.1084G>A/p.(Ala362Thr) en *TCOF1*<sup>(4)</sup> y una familia en la que dos hermanas (1 con síndrome de Goldenhar y la otra con Townes-Brocks) y su madre (con pabellones displásicos únicamente) presentaron c.256T>A/p.(Leu419\*) en *SALL1*<sup>(5)</sup>. Dado los pocos reportes en la literatura y que en México no se han realizado estudios de genes candidato en microtia/EFAV, el objetivo es determinar la frecuencia de VGP o VGB en *HOXA2*, *TCOF1*, *SALL1*, *EYAI* y *TBX1* en pacientes mexicanos con microtia.

**Material.** Previo consentimiento informado se han captado 22 casos (13 varones, 9 mujeres) con microtia aislada y a sus padres.

**Método.** Se realizó secuenciación de nueva generación (SNG) a partir de DNA genómico de leucocitos de los genes *HOXA2*, *TCOF1*, *SALL1*, *EYAI* y *TBX1* con la plataforma MiSeq (Illumina) mediante librerías por PCR personalizadas (profundidad promedio: 657X, cobertura: 100%) y los programas Alamut Batch, Focus y Visual para la anotación y filtrado de las variantes en región codificante y bordes exón-intrón.

**Resultados y discusión.** El 59% de los casos fueron únicos y contrario a lo descrito en población mexicana en el 66% de los casos familiares se sugirió una herencia multifactorial y en el resto AD o AR. No se identificaron VGP/VGB en *HOXA2* o en *EYAI* pero se identificaron 11 variantes (9 previamente descritas) en región codificante en los otros 3 genes. El 77% (17/22) de los pacientes presentó 2 o más variantes en *TCOF1*, *SALL1* y/o *TBX1*. De las variantes encontradas (n=11) 5 son de sentido erróneo y una microdelección en marco que se clasifican como benignas con base en su frecuencia alélica y las bases de datos (n=6). Tres de las 6 variantes con mayor frecuencia, no presentaron diferencias significativas con relación a mexicanos de Los Ángeles (Proyecto de los 1000 genomas, fase 3) (Tabla 1). Los resultados de la evaluación *in silico* y su clasificación en las principales bases de datos de 5 variantes (1 probablemente patogénica, 2 VUS y 2 novels) se muestran en la Tabla 2. Dado que la frecuencia del alelo menor (MAF) en las variantes c.1762G>C (MAF 0.06) y c.2429T>C (MAF 0.162) en *TCOF1* supera el 5% y su efecto en la

proteína se predice como benigno, no se realizó confirmación por secuenciación Sanger, ni se estudiaron a los padres; sin embargo las variantes c.503C>T y c.4061G>C en *TCOF1* y c.68C>T en *TBX1* deben ser confirmadas en pacientes y buscadas en padres para poder clasificarlas de acuerdo al puntaje propuesto por el ACMG (en curso) ya que no se cuenta con información en las bases de datos y el efecto predicho *in silico* en la proteína es controversial.

Tabla 1. Variantes benignas en <i>TCOF1</i> , <i>SALL1</i> y <i>TBX1</i>											
Gen Casos (n)	c.DNA	Proteína	Hetero	Homo	MAF INP	MAF Mex LA	p	HGMD	LOVD	Clinvar	EVS
<i>TCOF1</i> n=11	c.3938C>T	p.(Ala1313Val)	9	2	0.30	0.27	0.72	NR	B	NR	NR
n=1	c.3296C>G	p.(Pro1099Arg)	1	0	0.02	0.04	-	NR	B	B	NR
<i>SALL1</i> n=21	c.3823G>A	p.(Val1275Ile)	0	21	0.95	1.0	-	NR	B	B	B
n=1	c.475A>G	p.(Ser159Gly)	1	0	0.2	0.36	-	NR	VUS	B	B
n=1	c.475_477del	p.(Ser159del)	1	0	-	>0.05*	-	NR	B	VUS	NR
<i>TBX1</i> n=10	c.1189A>C	p.(Asn397His)	7	3	0.30	0.36	0.44	NR	B	B	B

Hetero: heterocigoto; homo: homocigoto; MAF: frecuencia alelo menor; Mex LA: mexicanos de Los Angeles, California; NR: no reportada; B: benigna; VUS: variante de significado incierto; HGMD: Human Gene Mutation Database; LOVD: Leiden Open Variation Database; EVS: Exome Variant Server \*ExAC

Tabla 2. Variantes no descritas o de significado incierto en <i>TCOF1</i> , <i>SALL1</i> y <i>TBX1</i>											
Gen Casos (n)	c.DNA	Hetero	Homo	Bases de datos				Análisis <i>in silico</i>			
				HGMD	LOVD	Clinvar	EVS	POLYPHEN	MUTATION TASTER	SIFT/ HOPE	
<i>TCOF1</i> n=1	c.503C>T	1	0	NR	NR	NR	PP	PP	B	PP	
n=1	c.1762G>C	1	0	NR	VUS	NR	NR	PP	B	B	
n=2	c.2429T>C	2	0	NR	VUS	NR	NR	B	B	B	
n=2	c.4061G>C	1	0	NR	NR	NR	NR	PP	B	B	
<i>TBX1</i> n=1	c.68C>T	1	0	NR	NR	NR	NR	B	B	PP	

Hetero: heterocigoto; homo: homocigoto; HGMD: Human Gene Mutation Database; LOVD: Leiden Open Variation Database; EVS: Exome Variant Server; PP: probablemente patogénica; B: benigna; NR: no reportada; VUS: variante de significado incierto

**Conclusiones.** El no haber observado VGP en *HOXA2*, *EYAI* y *SALL1* puede deberse a que éstas sean una causa infrecuente de microtia en hispanos y/o al número reducido de pacientes. Posterior a la confirmación por secuenciación Sanger y el análisis molecular en padres, se podrá definir el papel que pudieran tener las variantes en *TCOF1* y *TBX1* en los pacientes con microtia. Se planea, aumentar el tamaño de muestra y de acuerdo a las MAF de VGB encontradas en los 5 genes se considerará un análisis de casos y controles para definir si son variantes de susceptibilidad para microtia.

### Bibliografía

- Alasti F et al. 2008. Am J Hum Genet, 82, 982-991.
- Brown K et al. 2013. Hum Mutat, 34(10), 1347-1351.
- Piceci F et al. 2017. Clin Genet, 91(5), 774-779.
- Su PH et al. 2007. Clin Dysmorphol, 16(4), 261-267.
- Kosaki R et al. 2007. Am J Med Genet A, 143A(10), 1087-1090.

## ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DEL SÍNDROME DE CHARGE EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón<sup>1</sup>, Ma. Teresa Villareal-Molina<sup>2</sup>, Alessandra Carnevale-Cantoni<sup>2</sup>, Nidia Escobar-Hernández<sup>1</sup>, Ma. Del Carmen Sierra-Romero<sup>1</sup>, Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara<sup>3</sup>, Sandra E. Sánchez Camacho<sup>1</sup>, Leonor Jacobo-Albavera<sup>2</sup>, Mayra Domínguez-Pérez<sup>2</sup>, Erick Mendoza Mendoza<sup>1</sup>

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”<sup>1</sup>, INMEGEN<sup>2</sup>, Hospital para el Niño de Toluca, IMIEM<sup>3</sup>.

**gabrielaortizdezarate@hotmail.com**

*Palabras clave: CHARGE, CHD7, canales semicirculares*

El síndrome de CHARGE es una enfermedad mendeliana rara autosómico dominante, con una prevalencia de 1 en 10,000, caracterizado por la combinación de anomalías orgánicas múltiples. La mayoría de los casos son esporádicos. El acrónimo CHARGE engloba diferentes defectos congénitos. Inicialmente se consideró, Coloboma, Cardiopatía congénita, Atresia de coanas, Retraso del crecimiento y psicomotor, Genitales hipoplásicos y malformaciones auriculares y/o sordera, posteriormente fueron incluidas otras alteraciones como defectos de los canales semicirculares y agenesia del bulbo olfatorio. De tal manera que esto ha permitido identificar tres formas, típica, parcial y atípica, teniendo como base criterios clínicos mayores y menores establecidos por Verloes y Blake quienes consideran básica la triada Coloboma, Atresia de coanas y canales semicirculares anormales. El síndrome de CHARGE es el resultado de un defecto embrionario originado en las crestas neurales. Las mutaciones en el gen *CHD7* en la región 8q12 tienden a ser identificadas en el 60% al 70% de los casos diagnosticados con síndrome de CHARGE. Este gen codifica para una proteína que remodela la cromatina lo cual tiene implicaciones determinantes en la transcripción del ADN y ahí su efecto pleiotrópico.

**Material.** De una muestra de 120 pacientes con labio y paladar hendido se seleccionaron a 9 de ellos que reunían los criterios diagnósticos mayores y menores establecidos por Verloes y Blake. En cada paciente se realizó, historia clínica de Genética que incluyó elaboración de genealogía, comprendiendo información de abuelos, padres y hermanos, antecedentes perinatales y periodo neonatal inmediato, antecedentes patológicos, desarrollo psicomotor, exploración física completa y consentimiento informado.

**Métodos.** Se realizó cariotipo con bandas G, FISH y estudio molecular del gen *CHD7* mediante secuenciación sitio-dirigida de más de 4800 genes asociados a enfermedades mendelianas utilizando la plataforma Trusight One (Illumina). Ultrasonido pélvico y abdominal, TAC y Resonancia Magnética de oídos, audiometría, valoración cardiológica completa con electrocardiograma y ecocardiograma. Determinación sérica de hormonas sexuales y hormona de crecimiento.

**Resultados.** Se muestran en las siguientes tablas:

TABLA 1

Sexo	edad	Criterios mayores					
		AC	Coloboma	MPA	PC	HH	cardiopatía
1 M	41			positivo		positivo	positivo
2 F	33	Positivo	positivo	positivo	I, III, VII	positivo	
3 M	28	Negativo	Negativo	positivo	I, VIII	positivo	positivo
4 F	15	Negativo	Negativo	positivo	I, VII, VIII	positivo	negativa
5 M	12	Negativo	Negativo	positivo	I, III, VIII	positivo	negativa
6 F	10	Negativo	Negativo	positivo	I, III, VII	positivo	positivo
7 M	9	Negativo	Negativo	positivo	I, VIII	positivo	positivo
8 F	8	Positivo	Negativo	positivo	I, VII, VIII	positivo	positivo
9 F	3	Negativo	Negativo	positivo	VII, VIII	no determinado	positivo

AC= Atresia de Coanas; MPA= Malformación pabellones auriculares; PC= Pares craneales afectados; HH= Hipogonadismo hipogonadotrópico

TABLA 2

Criterios menores			
Talla baja	LPH /PH	Fístula TE	Disfagia
	positivo		
	positivo		
positivo	positivo	negativo	negativo
positivo	negativo	negativo	positivo
positivo	negativo	negativo	negativo
positivo	negativo	negativo	positivo
positivo	positivo	negativo	negativo
positivo	positivo	Positivo	positivo
positivo	positivo	negativo	negativo

TE= Traqueoesofágica; LPH/PH= Labio y paladar hendido

TABLA 3

Cariotipo	FISH	Molecular			
		Gen	cDNA	proteína	cigocidad
46,XY	Negativo	<i>SCARF2</i>			
46,XX	No se realizó	<i>CHD7</i>	c.G5050A	p.G1684S	het
46,XY	No se realizó	<i>CHD7</i>	c.C6292T	p.R2098X	het
46,XX	No se realizó	<i>CHD7</i>	c.338-339 ins	p.H115Afs*17	het
46,XY	Negativo	<i>CHD7</i>	c.4432dupG	p.E1478Gfs*3	het
46,XX	Negativo				
46,XY	No se realizó	<i>MASPI</i>	c.168delT	p.R57Gfs*21	hom
46,XX	Negativo	<i>CHD7</i>	c.232T	p.Q78X	het
46,XX	No se realizó	<i>CHD7</i>	c.5688delT	p.E1897Sfs*1	het

Het=heterocigoto; hom=homocigoto

**Discusión.** Nuestros resultados son similares a la Literatura mundial, nuestro porcentaje de detección de casos fue con los criterios clínicos manejados del 67%, en reportes mundiales se maneja un promedio del 83%, pero con el número de pacientes manejados por nosotros, no existe diferencia estadísticamente significativa al aplicar una prueba binomial (P=0.38), utilizando la aplicación Epiinfo.

## SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN EN DISTROFIAS DE RETINA HEREDITARIAS

Cristina Villanueva-Mendoza<sup>1</sup>, Vianney Cortés-González<sup>1</sup>, Martha De Castró Miró<sup>2,3</sup>,  
Roser González Duarte<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes” Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P.; <sup>2</sup>Facultad de Biología, Universidad de Barcelona; <sup>3</sup>DBGen, Barcelona  
villanuevacristina@hotmail.com

*Palabras Clave: distrofia de retina de inicio temprano, amaurosis congénita de Leber, secuenciación masiva*

**Introducción.** Las distrofias de retina hereditarias (DRH) son un grupo de entidades monogénicas que causan deterioro visual progresivo debido a la degeneración de la retina; se han identificado más de 280 genes causales y la forma más frecuente es la retinosis pigmentaria (RP) con una prevalencia de 1 en 3,000 personas a nivel mundial<sup>1,2</sup>; otros ejemplos son amaurosis congénita de Leber (ACL), distrofia de retina de inicio temprano (DRIT), distrofia de conos-bastones, entre otras. Existe heterogeneidad genética y alélica; incluso, algunos genes asociados a ciertos síndromes pueden estar ligados a RP no síndromica. La secuenciación de nueva generación (NGS) es una herramienta que permite el análisis en paralelo de paneles de genes en corto tiempo y a menor costo<sup>2</sup>. El objetivo de este trabajo es analizar mediante NGS un grupo de pacientes con DRH para la identificación del gen causal.

**Material y Métodos.** Se analizaron pacientes con diagnósticos de DRH incluyendo RP, ACL, Distrofias maculares y RP síndromica. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, revisión sistémica y oftalmológica; en la mayoría de los casos se realizó electroretinograma, fluorangiografía, campos visuales y tomografía de coherencia óptica.

Posterior a la firma de consentimiento informado se obtuvo ADN genómico a partir de células de sangre del probando para analizar por secuenciación masiva con un panel de 155 genes que contenía todas las regiones codificantes y algunas regiones intrónicas de genes causales de distrofias de retina; se utilizó el equipo Illumina HiSeq NGS. Se realizó filtrado informático para descartar las variantes neutras y priorizar las posibles variantes patogénicas. Las posibles variantes patogénicas puntuales se verificaron por secuenciación Sanger, se comprobó que su frecuencia en población control fuera inferior al 1% y cumplieran con las predicciones de patogenicidad.

**Resultados.** Se estudiaron 43 pacientes, el 48% fueron masculinos (n=21/43) y 51% femeninos (n=22/43). La principal patología estudiada fue RP (15/43) confirmando un patrón autosómico recesivo (AR) en la mayoría de los casos; de los casos con ACL fueron 6 con herencia AR y 3 autosómico dominante. En todas las distrofias maculares se confirmó variante patogénica en el gen *ABCA4* en estado homocigoto o heterocigoto compuesto; hubo 4 casos con variantes patogénicas en genes causales de RP síndromica: *CLN3*, *INPP5E* y *ALMS1* (2/4); en estos dos últimos casos el diagnóstico inicial había sido ACL.

**Discusión.** La técnica de NGS identificó el gen causal en el 81% de los casos (n=35/43), esto permitió establecer el patrón de herencia de acuerdo a la variante patogénica, siendo muy importante para los casos únicos. Así mismo, en algunos casos se pudo establecer un diagnóstico síndromico previo a la presentación de la sintomatología sistémica.

**Conclusiones.** El diagnóstico de las DRH mediante NGS permite ofrecer un correcto asesoramiento genético que impacta en el seguimiento, pronóstico e incluso en la toma de decisiones reproductivas de los pacientes. Hasta el momento éste es el grupo más grande de pacientes mexicanos estudiados con NGS.

**Agradecimientos.** Servicio de Retina, APEC y Unidad de Investigación APEC-UNAM.

### Bibliografía.

- Huang X, Huang F, Wu K, Wu J, Chen J et. al. Genotype-phenotype correlation and mutation spectrum in a large cohort of patients with inherited retinal dystrophy revealed by next-generation sequencing. *Genet Med* 2015; 17(4):271-278.
- Wang L, Zhang J, Chen N, Wang L, Zhang F et. al. Application of Whole Exome and Targeted Panel Sequencing in the Clinical Molecular Diagnosis of 319 Chinese Families with Inherited Retinal Dystrophy and Comparison Study. *Genes (Basel)* 2018; 9(7):360.

## ANÁLISIS GENÓMICO POR NGS DE 135 FAMILIAS MEXICANAS CON DISTROFIAS RETINIANAS HEREDITARIAS. AMPLIA HETEROGENEIDAD CLÍNICA, GÉNICA Y ALÉLICA

Juan Carlos Zenteno<sup>1,2</sup>, Leopoldo García-Montaña<sup>1</sup>, Marisa Cruz-Aguilar<sup>1</sup>, Agustín Rodas-Serrano<sup>1</sup>, Rodrigo Matsui<sup>3</sup>, Josué Ronquillo<sup>1</sup>, Federico Graue<sup>3</sup>, Tatiana Urrea<sup>3</sup>, Ulises de Dios Cuadras<sup>3</sup>, Oscar Chacón-Camacho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México

<sup>2</sup>Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México

<sup>3</sup>Departamento de Retina, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México

[jczenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jczenteno@institutodeoftalmologia.org)

Palabras clave: *Distrofias retinianas; NGS; retinosis pigmentaria; diagnóstico molecular*

### Introducción.

Las distrofias retinianas (DRs) son un grupo altamente heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por disfunción o pérdida de células retinianas específicas. En conjunto, las DRs son la causa más frecuente de ceguera hereditaria en el mundo y su prevalencia es de 1 en cada 2,000 sujetos. Las DRs tienen gran heterogeneidad clínica ya que la edad de inicio, la sintomatología, el grado de progresión y la capacidad visual final de los afectados varían ampliamente en los diferentes subtipos. Entre otras características, la enfermedad se clasifica de acuerdo a la edad de inicio (congénita, juvenil, adulta), el tipo de célula afectada predominantemente (conos/bastones) y la presencia o no de anomalías extraoculares (síndromicas/aisladas). Las DRs son el prototipo de enfermedad con heterogeneidad genética ya que se pueden transmitir con cualquier patrón Mendeliano e incluso pueden existir formas digénicas y mitocondriales. A la fecha se conocen cerca de 250 genes responsables de DRs. La identificación de la mutación responsable en casos de DRs es de gran relevancia ya que permite confirmar el subtipo de la enfermedad, permite establecer un pronóstico visual, puede modificar el tratamiento médico del paciente e identifica a pacientes candidatos a tratamientos novedosos (p. ej terapia génica).

**Objetivo.** Describir los resultados del estudio genómico de diagnóstico molecular por secuenciación de siguiente generación (NGS) en un grupo de 135 sujetos no relacionados, con diversos tipos de DR.

**Material y Métodos.** Todos los sujetos fueron de origen Mestizo Mexicano. Se realizó evaluación clínica integral en los servicios de Genética y Retina para establecer el diagnóstico clínico del subtipo de DR, apoyado en electroretinograma, tomografía óptica de coherencia retiniana, e imágenes de autofluorescencia. Previo consentimiento informado, se extrajo DNA genómico del paciente y de familiares de primer grado disponibles. Para la preparación y enriquecimiento de las librerías se utilizó el panel de NGS ClearSeq Inherited Disease panel (Agilent Technologies). Este panel permite la secuenciación simultánea de 2,742 genes incluyendo 204 genes implicados en DRs. Las librerías capturadas y reamplificadas fueron secuenciadas en la plataforma de NGS MiSeq (Illumina) utilizando el kit MiSeq V3. El análisis de datos se realizó con la plataforma en línea Galaxy Server y las variantes se filtraron con base en una

cobertura mayor a 30x y una frecuencia alélica menor a 0.05. La identificación de variantes candidatas se llevó a cabo con el programa VariantStudio (Illumina). Se utilizó secuenciación Sanger para confirmar las variantes clasificadas como patogénicas en los casos índice y se realizó segregación de tales variantes en los familiares disponibles.

**Resultados** El grupo de estudio incluyó 135 casos índice, no relacionados, que correspondieron a 115 casos de DRs no síndromicas (86%) y a 18 síndromicas (14%). De acuerdo a análisis clínico y genealógico, se identificaron 32 casos de retinosis pigmentaria (RP) autosómica recesiva, 17 casos de RP autosómica dominante y 25 casos de RP esporádica. En 21 sujetos se estableció clínicamente amaurosis congénita de Leber y en 9 más distrofia macular/enfermedad de Stargardt, entre otros diagnósticos. En promedio, 99.45% de los genes blanco fueron cubiertos, con una profundidad de lectura promedio de 92X. Se identificaron un total de 104 variantes patogénicas (incluyendo 52 variantes génicas nuevas) en un total de 44 genes de DRs distintos. Los tipos de variantes más comunes fueron mutaciones de sentido equivocado (50%) y por corrimiento de la fase de lectura (23%). Se resolvieron un total de 90 casos, para una tasa de diagnóstico de 67% (90/135). *ABCA4* fue el gen con mayor número de variantes (9%), seguido de *CRBI* (8%), *RPE65* (7%) y *USH2A* (7%).

**Discusión y Conclusiones.** La identificación de la mutación causal tiene grandes implicaciones en el manejo médico del paciente con DR y sus familias. La caracterización de este amplio grupo de sujetos con DRs permitió reconocer la gran amplitud del espectro molecular causante de DRs en población mexicana. Las variantes patogénicas se distribuyeron en un total de 44 genes y no se observaron efectos de mutación fundadora relevantes. Este es a la fecha el mayor estudio de diagnóstico por NGS en pacientes mexicanos con enfermedades monogénicas y nuestros resultados permitirán establecer un perfil mutacional específico de las DRs en nuestra población que a futuro pueda facilitar y abaratar el diagnóstico molecular de estos pacientes.

### Bibliografía:

Chacón-Camacho OF, García-Montaña LA, Zenteno JC. The clinical implications of molecular monitoring and analyses of inherited retinal diseases. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:1009-1021.

Wang F et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet.* 2014;133:331-45



## DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON CATARATA CONGÉNITA POR SECUENCIACIÓN DE DNA NUEVA GENERACIÓN

Mirena C. Astiazarán<sup>1,2</sup>, Leopoldo A. García-Montaña<sup>1</sup>, Humberto Matiz-Moreno<sup>3</sup>, Juan Carlos Zenteno<sup>1,4</sup>

1. Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” 2. Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, IAP 3. Departamento de Segmento Anterior, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” 4. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

[mirena.astiazaran@institutodefthalmologia.org](mailto:mirena.astiazaran@institutodefthalmologia.org), [iczenteno@institutodefthalmologia.org](mailto:iczenteno@institutodefthalmologia.org)

*Catarata congénita, diagnóstico molecular, secuenciación de nueva generación*

**Introducción:** Las cataratas congénitas (CC) son una causa importante de ceguera infantil a nivel mundial con una frecuencia estimada de 1-15/10,000 recién nacidos vivos<sup>1,2</sup>. Las CC pueden tener diversas causas desde factores ambientales como infecciones intrauterinas hasta alteraciones genéticas cromosómicas o variantes mongénicas<sup>3</sup>. Se estima que 22-40% de las CC son causadas por variantes de un solo gen y aproximadamente 40 genes se han asociado a esta entidad. La secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés) es una herramienta poderosa para el análisis de enfermedades genéticamente heterogéneas como la CC. Trabajos recientes de CC-NGS reportan una tasa de detección que varía de 42-80%<sup>4,5</sup>.

**Material y Métodos:** Se incluyeron once probandos mexicanos con historia familiar de CC. Se realizó NGS con el panel SureSelect QXT system (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) en diez de ellos y con el panel Illumina TruSight One Inherited Disease Panel (Illumina, San Diego, CA) en uno. El análisis de datos se hizo con la plataforma en línea Galaxy Server y las variantes se filtraron con base en una cobertura menor a 30x y una frecuencia alélica menor por encima de 0.05. Se utilizó secuenciación Sanger para validar todas las variantes identificadas como patogénicas en los probandos y subsecuentemente en miembros de sus familias disponibles. Se realizó análisis *in silico* para detectar patogenicidad de variantes de sentido equivocado.

**Resultados:** Un total de cinco variantes patogénicas se detectaron en seis familias lo que da una tasa de detección del 55%; cuatro son nuevas y una reportada previamente. Las variantes nuevas son las siguientes: *CRYGA* c.142C>T p.(Arg48Cys), *CRYBB2* c.446G>A p.(Gly149Asp), *CRYGC* c.17T>C p.(Phe6Ser) (repetida en dos familias), *GJA8* c.21\_32del p.(Gly8\_Leu11del). La variante recurrente en el gen *EPHA2*, c.2826-9G>A se detectó en una familia. Todas las variantes mencionadas segregaron de manera autosómica dominante.

**Discusión:** Este es el primer reporte de CC-NGS en nuestra población. Las mutaciones

nuevas encontradas en genes de catarata congénita amplían el espectro mutacional de esta enfermedad tan heterogénea. Las dos familias con la variante en *CRYGC* son originarias de la misma región en Oaxaca lo cual abre la posibilidad de que se trate de una mutación fundadora, hecho que se podrá estudiar en un futuro.

Es importante destacar que las cinco familias en quienes no se detectó una variante por esta metodología se pueda deber a mutaciones en regiones no codificantes o a genes que aún no son identificados para enfermedades humanas. El último punto es relevante ya que los paneles utilizados incluyen genes previamente identificados para enfermedades humanas.

**Agradecimientos:** Dr. Jesus Aguirre Hernández, jefe del Departamento de Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México, Federico Gómez y Sr. Carlos Iván Vencedor Meraz por su apoyo en el análisis bioinformático.

### Bibliografía

1. Traboulsi EI, editor. Genetic Diseases of the Eye. 2nd ed. New York:Oxford University Press;2012.
2. Foster A, Gilbert C, Rahi J.1997. *J Cataract Refract Surg* 23 Suppl 2:601-604.
3. Holmes JM, Leske DA, Burke JP, Hodge DO. 2003. *Ophthalmic Epidemiol* 19:67-74.
4. Gillespie R, et al. 2014. *Ophthalmol* 121:2124-2137.
5. Reis LM, et al. 2013. *Hum Genet* 132:761-770.



## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL ESPECTRO AXENFELD-RIEGER Y OTRAS DISGENESIAS DEL SEGMENTO ANTERIOR EN PACIENTES MEXICANOS

Hernández-Martínez Nancy L<sup>1</sup>, González-del Ángel Ariadna<sup>1</sup>, Alcántara-Ortigoza Miguel A<sup>1</sup>,  
González-Huerta Luz María<sup>2</sup>, Cuevas-Covarrubias Sergio<sup>2</sup>, Villanueva-Mendoza Cristina<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup>Departamento de Genética, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. <sup>3</sup>Departamento de Genética, Hospital “Dr.

Luis Sánchez Bulnes”, Asociación Para Evitar la Ceguera en México. yazzama@gmail.com

*Palabras clave: Axenfeld-Rieger, disgenesia del segmento anterior, PITX2/FOXC1*

**Introducción.** Las disgenesias del segmento anterior (DSA) comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por hipoplasia del iris, corectopia, policoria, opacidad corneal, embriotoxón posterior y adherencias entre iris y córnea (1). El espectro de Axenfeld-Rieger (AR) se incluye en las DSA. En el 40 a 60% de los casos de AR se identifican variantes patogénicas (VP) en los genes *FOXC1* y *PITX2* (2). Sin embargo, algunos pacientes con DSA pueden presentar un fenotipo de aniridia o debutar con glaucoma congénito por lo que resulta difícil diferenciar si el genotipo responsable de la enfermedad está dado por los genes *PAX6* (aniridia) o *CYP1B1* (Glaucoma Congénito Primario). El análisis molecular permite establecer el diagnóstico certero.

El objetivo del trabajo es caracterizar las VP en los genes *PITX2*, *FOXC1*, *CYP1B1* y *PAX6* en pacientes mexicanos no relacionados con diagnóstico clínico de AR o DSA.

**Material y Métodos.** Se realizó secuenciación Sanger (SS) de los exones codificantes y bordes exón-intron de los genes *PITX2*, *FOXC1*, *PAX6* y *CYP1B1*. En los casos sin una VP, se realizó la amplificación múltiple dependiente de sondas ligadas (MLPA) para los genes *PITX2*, *FOXC1* y *PAX6*. Las variantes de sentido erróneo fueron evaluadas con los programas Mutpred, Provean, PMUT, SIFT, Polyphen-2, CUPSAT y HOPE. Se estudiaron de manera dirigida a los familiares de primer grado de los casos con una VP.

**Resultados.** Se incluyeron 5 pacientes masculinos y 4 femeninos con edades desde 7 meses a 24 años, 7 tuvieron diagnóstico de AR y 2 DSA. El 44% fueron casos familiares (4/9): 3 AR y 1 DSA. Se identificaron tres VP nuevas en *PITX2* [NP\_700476.1: p.(Ala73Thr), p.(Leu78Pro) y p.(Lys93Asnfs\*62)] y 2 en *FOXC1* [NP\_001444.2: p.(Gln92\*), nueva, y p.(Trp152Arg)] en 5 pacientes con AR. En un caso familiar con DSA se identificó una VP previamente descrita en *FOXC1* [p.(Gln123\*)]. El análisis *in silico* de las variantes de

sentido erróneo predijo que son patogénicas. No se encontraron VP en los genes *PAX6* y *CYP1B1*, tampoco se identificaron rearrreglos por el análisis de MLPA.

**Discusión.** Es interesante el fenotipo relacionado al caso familiar con AR y la VP p.(Leu78Pro) en *PITX2*, la madre del caso índice presentó un fenotipo ocular asimétrico con aniridia en el ojo derecho y AR en el ojo izquierdo, mientras que el caso índice y su medio hermano tuvieron características de AR en ambos ojos. Se han descrito 4 casos con VP en *PITX2* relacionadas con asimetría ocular, sin embargo los modelos animales con VP en este gen reproducen las características de AR pero no el fenotipo asimétrico. Por otro lado, en un caso familiar con fenotipo de DSA y la VP p.(Gln123\*) en *FOXC1* el caso índice presentó aniridia, opacidad corneal y glaucoma congénito mientras que el padre tuvo embriotoxón posterior. Esta variante se ha reportado en otro caso familiar con expresividad variable.

**Conclusiones.** El total de VP en *PITX2* y *FOXC1* identificadas fue de 66% (6/9). El análisis *in silico* permitió predecir el efecto patogénico de las 3 variantes de sentido erróneo en ausencia de estudios funcionales. Existe una gran variabilidad en el fenotipo ocular de los pacientes con AR/DSA y puede incluir aniridia, glaucoma congénito, opacidad corneal o sólo embriotoxón posterior. La ausencia de VP en los genes *PAX6* o *CYP1B1* puede ser reflejo del tamaño de la muestra aunque su análisis se justifica, de acuerdo a literatura, en todo paciente con aniridia o glaucoma congénito.

**Agradecimientos.** Estudio Financiado por el Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes, APEC y los Recursos Fiscales del Programa E022 del Instituto Nacional de Pediatría.

**Bibliografía.** (1) I.Sowden JC. 2007. Eye (Lond). 21(10): 1310-8. (2) Seifi M, Walter MA. 2018. Clin Genet. 93(6): 1123-30.

## CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA DE CAUSA GENÉTICA EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS DIAGNÓSTICADOS CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA IDIOPÁTICA O FAMILIAR.

Rigoberto Rosendo<sup>1</sup>, Sandra Rosas-Madrigal<sup>1</sup>, Daniela García<sup>1</sup>, Manlio Márquez<sup>2</sup>, Ana Lucía Calderon<sup>1</sup>, Enrique López<sup>2</sup>, María Teresa Villarreal-Molina<sup>1</sup>, Gilberto Vargas-Alarcón<sup>2</sup>, Alessandra Carnevale<sup>1</sup>.

Instituto Nacional de Medicina Genómica<sup>1</sup>, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez<sup>2</sup>  
[acarnevale@inmegen.gob.mx](mailto:acarnevale@inmegen.gob.mx)

*Palabras Clave: miocardiopatía hipertrófica, variantes genéticas*

**Introducción.** La Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) se caracteriza por hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de un incremento de la carga externa; se ha reconocido como una importante causa de muerte súbita arrítmica, falla cardíaca y fibrilación atrial. Su prevalencia es de 1 en 500 personas entre 25 y 35 años. 2/3 de los casos son de tipo familiar, con transmisión autosómica dominante, causada principalmente por mutaciones en genes que codifican para proteínas sarcoméricas cardíacas. Se han identificado más de 1400 mutaciones causales de MCH familiar. En México no hay estudios genéticos de MCH familiar, y como en otras miocardiopatías la heterogeneidad genética puede ser diferente de una población, a otra. Esta información permitiría llevar a cabo un diagnóstico molecular para identificar portadores en forma presintomática y mejorar el pronóstico de los pacientes (Masarone, 2018) (Maron, 2013) (Marian, 2001).

**Objetivo.** Describir el espectro de las mutaciones causales en un grupo de pacientes mexicanos con miocardiopatía hipertrófica idiopática y familiar, mediante secuenciación masiva.

**Material.** DNA de pacientes con diagnóstico de MCH idiopática o familiar del INCICH estudiados durante doce meses y datos clínico-genéticos de los mismos. Plataforma de secuenciación de Haloplex e Illumina con sus kit respectivos. Equipo de cómputo.

**Métodos.** Se prepararon librerías de DNA, se enriquecieron regiones blanco y se secuenciaron exones y regiones intrónicas flanqueantes de genes responsables de MCH, mediante una plataforma de Haloplex e Illumina. Se diseñaron dos kit, uno de 80 genes asociados a MCH y canalopatías y un segundo de 171 genes relacionados a enfermedades de corazón, de ellos 47 a MCH. Para el análisis de los resultados se

usaron software especializados, se validaron las variantes con secuenciación capilar y se está completando el estudio con pruebas funcionales.

**Resultados.** Se secuenció el DNA genómico de 28 casos índice, En 23 de los 28 pacientes (82.1%), se observaron 29 variantes exónicas, no son SNP y ninguna se repite, seis de ellas son patogénicas, 11 son variantes de significado incierto y 12 variantes son variantes probablemente patogénicas, esta clasificación se basa a las recomendaciones de la American College of Medical Genetics and Genomics. De estos 23 casos en donde se observaron variantes, 17 tenían una y seis tenían dos variantes.

**Discusión.** Como se ha descrito en otras poblaciones, se observa gran heterogeneidad genética, ya que todos los casos presentan una variante diferente, aunque la frecuencia con la que se presentan en los genes asociados a MCH es semejante a lo reportado. Encontramos probable herencia digénica en seis casos.

**Conclusiones.** Estos son los primeros resultados de un estudio multidisciplinario de la miocardiopatía hipertrófica en México mediante el cual se pretende establecer una estrategia de diagnóstico molecular de estas enfermedades.

**Agradecimientos.** Al INMEGEN, al INCICH, al apoyo de Cátedras CONACYT 1703 (2014) y FOSISS 261670 (2015), y a todos los colaboradores que hicieron posible este trabajo.

### Bibliografía

- Marian, A. J. (2001). Molecular genetics and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Med.*, 435–451.
- Maron, B. J. (2013). Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*, 242–255.
- Masarone, D. (2018). Epidemiology and Clinical Aspects of Genetic Cardiomyopathies. *Heart Failure Clin*, 119–128.

## ***DYRK1B* COMO RESPONSABLE DE UNA FORMA MONOGÉNICA RARA DE SÍNDROME METABÓLICO: IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES NUEVAS.**

Elvia Cristina Mendoza-Caamal<sup>1</sup>, Francisco Barajas-Olmos<sup>1</sup>, Humberto García-Ortiz<sup>1</sup>, Federico Centeno-Cruz<sup>1</sup>, Adriana Reséndiz-Rodríguez<sup>1</sup>, Isabel Cicerón-Arellano<sup>1</sup>, Rigoberto Rosendo-Gutiérrez<sup>1</sup>, Cecilia Contreras-Cubas<sup>1</sup>, Angélica Martínez-Hernández<sup>1</sup>, Daniela Figueroa<sup>1</sup>, Elahe Mirzaeicheshmeh<sup>1</sup>, Ian Ilizaliturri<sup>2</sup> y Lorena Orozco<sup>1</sup>

(1)Instituto Nacional de Medicina Genómica, México (2) Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería, Hidalgo, México

emendoza@inmegen.gob.mx

*Palabras clave: síndrome metabólico, monogénico y DYRK1B*

**Introducción:** Gracias a las herramientas genéticas para análisis masivos, se han logrado identificar portadores de mutaciones causales de nuevas formas monogénicas de enfermedades graves. Hasta hace poco sólo se conocía la etiología multifactorial del síndrome metabólico (SMet), sin embargo, recientemente se ha descrito una forma monogénica con patrón de herencia autosómico dominante conocida como AOMS3 (del inglés: Abdominal Obesity-Metabolic Syndrome 3; OMIM:615812). El gen responsable de esta entidad es *DYRK1B*, que codifica para una cinasa, la cual promueve la adipogénesis a través de la inhibición de la vía de Sonic Hedgehog y el incremento de C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$  y participa en la gluconeogénesis induciendo a la glucosa 6 fosfatasa. A la fecha, sólo se han descrito 2 mutaciones (p.Arg102Cys y p.His90Pro) involucradas en el desarrollo de AOMS3 reportadas como privadas de 3 familias iraníes y 5 individuos caucásicos (1). Dada la gravedad del SMet, es importante identificar a las familias con las formas monogénicas para poder establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Objetivo:** Identificar si existen mutaciones en el gen *DYRK1B* responsables de AOMS3 en población mexicana.

**Material y Métodos:** Utilizando datos del exoma de 968 individuos (Human-All-Exon), se buscaron las mutaciones con posible afectación en *DYRK1B* con los programas GATK, PolyPhen-2 y SIFT. Una vez identificadas las mutaciones, a todos los familiares disponibles se les realizó historia clínica, química sanguínea y se secuenció *DYRK1B* por Sanger para evaluar la cosegregación de las mutaciones con la entidad. Para entender el efecto de éstas en la estructura de la proteína se realizó un análisis “*in silico*” mediante NAMD.

**Resultados:** Se encontraron dos mutaciones nuevas de sentido equivocado (p.Lys68Gln y p.Arg252His) en el gen *DYRK1B*, que presentaban un efecto deletéreo en su análisis “*in silico*”. El estudio multigeneracional reveló la cosegregación de ambas mutaciones con SMet, el cual se caracterizó por obesidad abdominal, hipertrigliceridemia e hiperglicemia.

**Discusión:** Las variantes p.Lys68Gln y p.Arg252His del gen *DYRK1B*, sugieren ser causantes de formas monogénicas del SMet debido a que: 1) ambas presentan una frecuencia alélica extremadamente baja, de hecho ninguna de ellas está reportada en los 1000 genomas y en el ExAC Browser sólo se encontraron dos alelos en los más de 12,000 analizados de cada una; 2) ambas mostraron causar un efecto deletéreo en la función de la proteína mediante la herramienta SIFT, PolyPhen y NAMD; 3) los individuos que portan estas variantes presentan un cuadro clínico compatible con AOMS3; 4) el genotipo y el fenotipo cosegregaron en ambas familias y 5) las dos variantes fueron encontradas en estado heterocigoto lo que sugiere un modo de herencia autosómico dominante, similar a lo reportado por Keramati y cols.

**Conclusión:** En este trabajo se reportan 2 familias de AOMS3 con mutaciones no reportadas previamente en el gen *DYRK1B*.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a las familias por su cooperación para el desarrollo de este trabajo.

### **Bibliografía:**

1. Keramati AR, Fathzadeh M, Go G-W, Singh R, Choi M, Faramarzi S, et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in *DYRK1B*. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1909–19.

## BÚSQUEDA DE VARIANTES GENÉTICAS PRONÓSTICAS DEL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO BAJO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON IBUPROFENO.

Diana Gabriela Rogel Ayala\*+, Irma Eloísa Monroy Muñoz\*, Alfonso Méndez Tenorio+, Alejandro Martínez Juárez\*, Rosalba Sevilla Montoya\*, Deneb Algedi Morales Barquet\*, Alfonso de Jesús Martínez García\*, Olga Leticia Echaniz Avilés\*.

Contacto: rogel.dg.a@gmail.com irmae4901@gmail.com

\*Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. +Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

*Palabras clave: PCA, falla de tratamiento, variantes genéticas.*

**Introducción.** En la circulación fetal, el Conducto Arterioso (CA) conecta la aorta y la arteria pulmonar. En general el CA cierra después del nacimiento, si sigue presente después de los 3 meses de edad, se considera Persistencia del Conducto Arterioso (PCA) (1). Se ha encontrado estrecha relación entre mutaciones en los genes *TFAP2B* y *EPAS1* y el desarrollo de PCA (2). Internacionalmente se utilizan dos fármacos para el tratamiento de la PCA, la indometacina y el ibuprofeno, ambos inhibidores no selectivos de la COX (3). El más utilizado a nivel internacional es indometacina, sin embargo, debido a la disponibilidad y el precio la mayoría de los hospitales en México utilizan ibuprofeno, entre ellos el Instituto Nacional de Perinatología.

**Material.** Obtención de muestra: Tubo BD Microtainer® EDTA K2 (Becton Dickinson). Extracción de DNA genómico: Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega). Análisis “High Resolution Melting” (HRM): Primers diseñados específicamente para cada región, utilizados a 20pmol/ µL. Precision Melt Supermix (Bio-Rad). Precision Melt Analysis™ Software (Bio-Rad). Secuenciación: Primers a 3.2pmol/µL. ExoSAP-IT® (USB Corporation). Kit BigDye® v3.1 Terminator Sequencing Cycle (Applied Biosystems). Kit Dye Ex 2.0 spin kit (Qiagen). Secuenciador ABI 3130 (Applied Biosystems).

**Métodos.** Se obtuvo una muestra de sangre periférica de pacientes que presentaron PCA y fueron tratados con ibuprofeno. Se extrajo DNA genómico y se refrigeró a -20°C hasta su uso posterior. Se diseñaron primers para los fragmentos de interés (la región exónica de ambos genes y el intrón 4 del factor de transcripción *TFAP2B*), se estandarizaron los diseños para establecer las condiciones óptimas para HRM y secuenciación capilar. Se analizaron las muestras provenientes de pacientes y los resultados obtenidos se sometieron a análisis bioinformáticos, separándolos en dos grupos: casos y controles.

**Resultados.** Se encontraron 11 variantes, de las cuales 3 (27%) se han descrito como polimorfismos y las otras 8 (73%) aún no cuentan con una descripción en la base de datos de SNP del NCBI.

<i>Tabla 1. Descripción de las variantes encontradas</i>		
Tipo de variante	Variantes encontradas	Frecuencia
Polimorfismos	3/11 (27%)	14.81% (4/27)
Variantes no descritas	8/11 (73%)	59.25% (16/27)
Producen cambio en la proteína.	6/11 (55%)	48.14% (13/27)
No producen cambio en la proteína	5/11 (45%)	25.92% (7/27)

**Discusión.** El 54% de las variantes encontradas producen un cambio de aminoácido en la proteína (6/11), todas ellas sin descripción previa. Los tres polimorfismos encontrados en la población de estudio no alteran el producto proteínico. El 75% (6/8) de las variantes encontradas en los pacientes y no reportadas previamente en la literatura producen un cambio de aminoácido en el producto final. Se aprecia una presencia importante de variables que producen un cambio en la secuencia de aminoácidos del producto funcional.

**Conclusiones.** Existe una frecuencia notable de variables no reportadas en la población de recién nacidos prematuros con diagnóstico de PCA tratados con ibuprofeno en el INPer. La mayoría de las variables encontradas tienen un impacto en la secuencia de aminoácidos del producto proteico, lo que posiblemente esté relacionado con el desarrollo de PCA en la población de estudio.

**Agradecimientos.** Agradecemos al departamento de genética y genómica humana del INPer, al departamento de virología de la misma institución y al departamento de cardiología pediátrica del INCICH, por su apoyo brindado a esta investigación.

**Bibliografía.** 1. Chan, N.M. Law, C.W. Kwan, K.F. Ibuprofen versus indomethacin treatment of patent ductus arteriosus: comparative effectiveness and complications. *Hong Kong Med.* 2014. J, 20:205-212. 2. Dagle, J.M. Lepp, N.T. Cooper, M.E. Schaa, L. Kelsey, K.J.P. Orr, K.L. Murray, J.C. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *NIH Public Access.* 2009. 123(4), 1116–1123. 3. Hajj, H. Dagle, J.M. Genetics of Patent Ductus Arteriosus Susceptibility and Treatment to PDA Gene Discovery. *YSPER.* 2012. 36 (2): 98–104.

## LA PATOLOGÍA DE TIGAR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Karla L. Robles López<sup>1</sup>, Robin Highley<sup>2</sup>, Guillaume Hautbergue<sup>2</sup> y Oliver Bandmann<sup>2</sup>.

STARMedica, Hospital Infantil Privado<sup>1</sup>, Sheffield Institute for Translational Neuroscience (SITraN), Department of Neuroscience, Medical School, Sheffield, UK<sup>2</sup>; k.roblop7@gmail.com, o.bandmann@sheffield.com

Palabras clave: TIGAR, Parkinson, cuerpos de Lewy

**Introducción.** Mutaciones en el gen *PINK1* son una causa reconocida de Enfermedad de Parkinson (EP) de inicio temprano. El signo patológico característico de la enfermedad es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas. Algunas de las causas comunes de EP de inicio temprano son mutaciones en los genes *parkina* y *PINK1*. Fue demostrado que *tigarb*, (ortólogo del pez zebra de TIGAR (*TP53 –Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator*)<sup>1,2</sup> se encontraba sobre-regulado en un modelo del pez cebra *pink1*<sup>-/-</sup>, el cual presentaba pérdida de neuronas dopaminérgicas y disfunción mitocondrial. Silenciamiento de *tigarb* resultó en un rescate de neuronas dopaminérgicas a consecuencia de restaurarse la función mitocondrial<sup>3</sup>. El objetivo del presente trabajo fue: 1) determinar el papel de TIGAR en la tejido proveniente de pacientes con EP, (fibroblastos) con mutaciones en *Parkina* y determinar si dicha sobrerregulación se encuentra presente en tejido post-mortem de pacientes con EP y enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

**Material y métodos.** Se realizó inmunohistoquímica en tejido post-mortem embebido en parafina, de sustancia nigra (SN) e hipotálamo en pacientes con EP, demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y atrofia múltiple de sistemas (AMS); médula espinal provenientes de pacientes con Enfermedad de motoneurona inferior y sus respectivos controles. Se realizó inmunohistoquímica para  $\alpha$ -sinucleína, TIGAR y reguladores de este, p53<sup>1</sup>, Hexokinasa I (HKI) y Hexokinasa II (HKII)<sup>4</sup>. Los niveles de TIGAR, RNAm y proteicos, fueron medidos en fibroblastos pacientes con EP con mutaciones en el gen de *parkina* y comparado con sus respectivos controles, usando PCR tiempo real y Western blots.

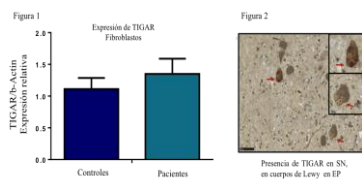


Figura 1. Expresión de TIGAR en fibroblastos (izq.) y Neuronas (der) en EP

### Resultados.

TIGAR es transcrito y expresado en fibroblastos

humanos, con amplio rango de niveles proteicos en fibroblastos con mutaciones en *Parkina*. No se encontró diferencia significativa entre controles y pacientes. TIGAR se encontró presente en los cuerpos y neuritas de Lewy en la SN, con co-localización positiva con  $\alpha$ -sinucleína en los casos de EP esporádico y DCL. Se confirmó co-localización mediante doble tinción y tinción en secciones adyacentes. No se halló presencia de TIGAR en inclusiones TDP-43 positivas en Enfermedad de Motoneurona e inclusiones gliales citoplasmáticas en AMS. Reguladores de TIGAR, p53, HKI y HKII, sugieren un ligero incremento únicamente de HKI, pero no relacionado a p53 y HKII.

**Discusión.** TIGAR es una proteína multifuncional con diferentes reguladores y blancos celulares. Está involucrado en la supervivencia celular, dependiendo de la naturaleza del estímulo y el tipo celular<sup>5</sup>. Los hallazgos sugieren involucro de TIGAR en el proceso de neurodegeneración y formación de inclusiones de Lewy y específico de esta patología ya que solo se halló en SN. Se requieren más estudios en modelos celulares y tejidos post-mortem en una muestra más grande de pacientes y controles con mutaciones relacionadas a EP y así tratar de elucidar los mecanismos y vías involucradas en la etiopatogenia

**Conclusión:** La proteína de TIGAR, se encuentra presente en los cuerpos de Lewy en EP y DCL. Su ausencia en inclusiones patognomónicas de Enfermedad de motoneurona o AMS, sugieren un grado de especificidad para la enfermedad y posiblemente, su involucro en su etiopatogenicidad.

**Agradecimientos:** Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), Parkinson's UK y SITraN, Universidad de Sheffield.

### Bibliografía:

1. Bensaad, K. *et al. Cell* **126**, 107–20 (2006).
2. Lee, P., Vousden, K. H. & Cheung, E. C.. *Cancer Metab.* **2**, 1 (2014).
3. Flinn, L. J. *et al. T. Ann. Neurol.* **74**, 837–847 (2013).
4. Cheung, E. C., Ludwig, R. L. & Vousden, K. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 20491–6 (2012).
5. Bensaad, K., Cheung, E. C. & Vousden, K. H. *EMBO J.* **28**, 3015–26 (2009).

## ANÁLISIS DE LA LONGITUD DE TELÓMEROS EN LEUCOCITOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y SU RELACIÓN CON LA EDAD DE INICIO

Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>, Adriana Pérez Grovas Saltijeral<sup>2</sup>, Leticia Martínez Ruano<sup>1</sup>, Adriana Ochoa Morales<sup>1</sup>, Alberto Hidalgo Bravo<sup>2</sup>

1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

2. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII

[dralejandragenetica@gmail.com](mailto:dralejandragenetica@gmail.com)

Palabras clave: Huntington, Telómeros, CAG

**Introducción:** La enfermedad de Huntington (EH) presenta manifestaciones psiquiátricas, cognitivas y motoras dada por la expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen *HTT* que codifica para huntingtina. El mecanismo molecular por el cual la expansión causa daño y muerte neuronal aún no se comprende y algo que puede estar contribuyendo es la generación aumentada de especies reactivas de oxígeno (ERO) que se ha encontrado en humanos y en el modelo murino de EH. Las ERO pueden inducir rupturas de doble cadena (RDC) en el ADN. A nivel del telómero estas RDC suelen repararse por replicación inducida por ruptura lo que mantiene la integridad y funcionalidad del telómero, pero reduce su longitud. Por lo que es posible que la disfunción del telómero contribuya a la muerte celular observada en EH.

**Objetivo:** Determinar si existe una diferencia en la longitud del telómero de acuerdo a la condición genética de los individuos con respecto a la expansión del trinucleótido CAG (sano/enfermo).

**Material y Métodos:** Se realizó estandarización de la técnica de PCR tiempo real (qPCR) en individuos sin enfermedad neurológica. La longitud telomérica se estimó mediante el *Método de Cawthon*, obteniendo una longitud relativa de los telómeros. Los pacientes se dividieron en tres grupos: Grupo I-52 pacientes positivos para la expansión (EH); Grupo II-19 individuos predictivo positivo (PP); Grupo III- 27 pacientes con predictivo negativo (PN). Se obtuvieron valores de Delta ( $\Delta$ ) Ct,  $\Delta\Delta$  Ct y  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ . Se realizó el análisis estadístico utilizando los valores de  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$  de los 3 grupos, y se obtuvieron los valores de P de la comparación.

**Resultados:** Se realizó análisis estadístico en el programa "GraphPad Prism". Una vez eliminados los outliers, mediante la prueba de ROUT, se demostró una distribución normal de los valores con la prueba D'Agostino & Pearson. De igual forma se realizó la comparación de medias en los tres grupos mediante ANOVA, con el ajuste de Tukey's. En la Tabla 1 se muestran los valores de P obtenidos de la comparación intergrupos. Se

GRUPOS	Diferencia de Media	Valor P	
EH vs PP	-0.487	0.0055	**
EH vs PN	-0.693	<0.0001	****
PP vs PN	-0.206	0.4111	Ns

Tabla 1. Valores de p obtenidos de la comparación intergrupos.

obtuvo una p significativa ( $<0.05$ ) entre el grupo EH contra el grupo PP, y entre el grupo de EH contra PN. Este análisis muestra que existe una diferencia entre las medias de longitud relativa telomérica de los 3 grupos, con una tendencia de acortamiento de la longitud relativa telomérica en el grupo de EH contra los PP y aún más contra los PN (

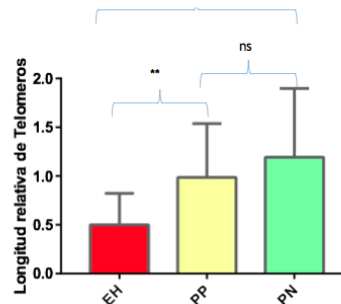


Figura 1. Comparación de media entre los 3 grupos mediante prueba de ANOVA. Las barras indican medias con desviación estándar.

**Discusión y Conclusiones:** Con lo anterior podemos concluir que efectivamente se observa un acortamiento en la longitud relativa del telómero en los pacientes EH, comparado con los pacientes sanos, tanto aquellos PP y más aún con los PN.

### Bibliografía:

- Murnane JP, et al. 2012. *Mutat Res.* 1;730(1-2):28-36.
- Lee JM, et al. 2012. *Neurology*, 78:690-695



## DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS (SCAs) CAUSADAS POR EXPANSIÓN DE TRINUCLEÓTIDOS.

Zamora-A Paloma<sup>1</sup>, Villegas-T Beatriz E.<sup>1</sup> Muñoz-R Anallely<sup>1</sup>  
Camacho Alejandra<sup>2</sup>, Martínez Leticia<sup>2</sup>, Alaez Carmen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

<sup>2</sup>Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

E-mail: [palzam30@gmail.com](mailto:palzam30@gmail.com)<sup>1</sup>, [calaez@inmegen.gob.mx](mailto:calaez@inmegen.gob.mx)<sup>2</sup>.

Palabras clave: SCAs, distribución alélica, diagnóstico molecular.

**Introducción.** Las SCAs son enfermedades neurodegenerativas progresivas que afectan a nivel global de 0.3 a 2 individuos por cada 100,000 habitantes. Se caracterizan por atrofia del cerebelo, afectación en el balance, la coordinación, la memoria y el equilibrio. Tienen penetrancia cercana al 100% y fenómeno de anticipación<sup>(1,2)</sup>. Se han identificado alrededor de 40 tipos de SCAs, con una considerable superposición fenotípica entre ellas que dificulta establecer la correlación genotipo fenotipo<sup>(3)</sup>. Las SCAs más frecuentes a nivel mundial son causadas por expansión de repetidos CAG. La Guía para las Buenas Prácticas de las Pruebas Genéticas Moleculares en Ataxias Espinocerebelosas sugiere utilizar para el diagnóstico molecular un panel básico que incluya SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 y DRPLA y conocer la distribución normal de los alelos en la población para cada SCA<sup>(4)</sup>.

En este trabajo nos propusimos desarrollar, validar, verificar e implementar exitosamente un método automatizado, basado en PCR y electroforesis capilar, para el diagnóstico molecular de las SCAs causadas por expansión de repetidos trinucleótidos. Se comenzó con el estudio de SCA17 y DRPLA y se determinó la distribución del tamaño de los repetidos CAG del gen *TBP* y *ATNI* en sujetos sanos de población mestizo-mexicana. El método desarrollado se aplicó al diagnóstico molecular de sujetos con ataxia en estudio.

**Métodos.** Se estudiaron 158 muestras de sujetos sanos mestizos-mexicanos. El DNA se extrajo a partir de sangre periférica. Se diseñaron oligonucleótidos marcados con FAM que flanquean la región de repetidos CAG de ambos genes. El análisis de fragmentos se realizó en un equipo ABI3500, utilizando GeneScan™-600 LIZ® como marcador de peso molecular. Para la creación de los rangos virtuales (bins) en el programa GeneMapper se utilizaron 70 muestras secuenciadas por NGS, en las que se identificó exactamente el número de repetidos. Se determinó la ecuación de la recta que relaciona el número de repetidos y el tamaño en pb determinados por electroforesis capilar. Se aplicó el método desarrollado para determinar la distribución alélica en sujetos sanos mestizo-mexicanos y realizar el diagnóstico de SCA17 y DRPLA en 46 pacientes con ataxia en estudio.

### Resultados.

La distribución de alelos en sujetos sanos se muestra en las Figuras 1 y 2.

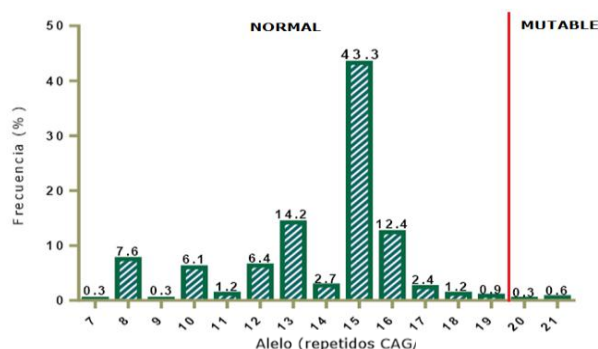


Figura 1. Distribución alélica de repetidos CAG del gen *ATNI* en sujetos sanos de población mestizo-mexicana.

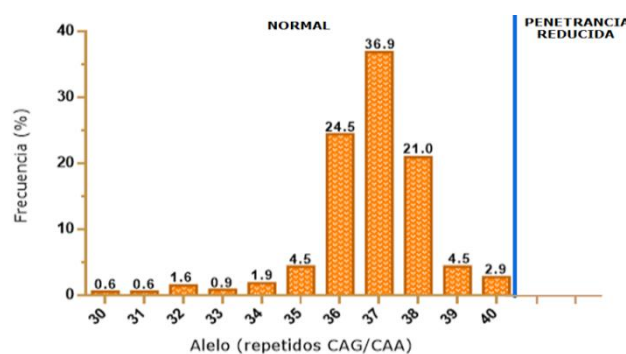


Figura 2. Distribución alélica de repetidos CAG/CAA del gen *TBP* en sujetos sanos de población mestizo-mexicana.

### Conclusiones.

- Se desarrolló e implementó una prueba molecular precisa, rápida y eficaz para el diagnóstico de SCA17 y DRPLA.
- Se determinó la distribución del tamaño de repetidos en los genes *ATNI* y *TBP* en población mexicana sana.
- Para *ATNI*, el alelo 15 es el más común, seguido del 13 y 16, entre los tres representan el 69.9% del total.
- Para *TBP*, el alelo 37 es el más común, seguido del 36 y 38, estos tres alelos representan el 82.4% del total.
- El método desarrollado se aplicó con éxito al estudio de 46 pacientes, se excluyó el diagnóstico de DRPLA en todos ellos y se estableció el diagnóstico de SCA17 en dos casos.

### Bibliografía.

1. Bird TD. Hereditary ataxia overview. GeneReviews. 2018.
2. Pulai D, et al. Annals of Indian Academy of Neurology. 2014;17(4):387.
3. Sun YM, Lu C, Wu ZY. Clinical genetics. 2016;90(4):305-14.
4. Sequeiros J, Seneca S, Martindale J. European Journal of Human Genetics. 2010;18(11):1188.

## DETECCIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN *RYR1* ASOCIADA A HIPERTERMIA MALIGNA EN UNA FAMILIA

Gabriela A. Arenas Pérez<sup>1</sup>, Eva Ramírez Arroyo<sup>1</sup>, Moises Shabot Szydlo<sup>1</sup>, Héctor de la Garza Hesles<sup>2</sup>, Dora Gilda Mayen Molina<sup>1</sup>.

1 Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas. 2 Hospital Ángeles Lomas  
[gabriela.arenas@unidadgenetica.com](mailto:gabriela.arenas@unidadgenetica.com)

*Palabras clave:* Hipertermia maligna, *RYR1*, anestesia general.

**Introducción:** La hipertermia maligna (HM) es un desorden farmacogenético del músculo esquelético que se asocia a una respuesta hipermetabólica secundaria a la exposición de gases anestésicos, relajantes musculares despolarizantes y factores estresantes como el ejercicio vigoroso y calor. Se manifiesta como hiperkalemia, acidosis metabólica, aumento de Creatina Cinasa (CK) y mioglobinuria. Tiene una incidencia de 1:10,000-250,000 episodios anestésicos, sin embargo la prevalencia exacta es subestimada debido a la penetrancia incompleta y expresividad variable; generalmente los pacientes requieren de tres exposiciones previas para presentar un cuadro de HM, aunque en ocasiones se presenta en la primera exposición. Posterior a la introducción del antídoto dantroleno la mortalidad disminuyó de 80% a 5%.<sup>(1,2)</sup>

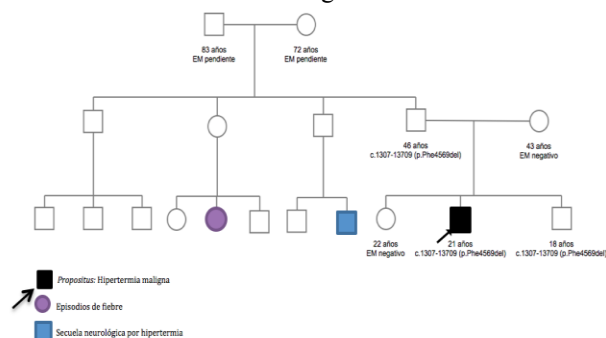
**Objetivo:** Presentación de un caso familiar con estudio molecular y revisión de la literatura.

**Caso clínico:** Masculino de 21 años de edad sano, producto de la gesta 2 de padres no consanguíneos, aparentemente sanos. Rinoseptumplastía a los 15 años de edad bajo anestesia general posterior a la cual presentó fiebre. A los 20 años de edad se sometió nuevamente a rinoseptumplastía. Estudios preoperatorios sin alteraciones. Signos vitales previo a inicio de anestesia normales. Inducción anestésica con Fentanilo, Propofol, Rocuronio y Lidocaína, se procedió a intubación orotraqueal, la cual se corroboró con curva de capnografía. Se administró Sevoflurano e infusión de Propofol, presentó CO<sub>2</sub> elevado de 36 mmHg a 40 mmHg, aumento de temperatura corporal 38.9°C por lo que se suspendió la inducción y se decidió mantenimiento con anestesia local endovenosa con Propofol en infusión. Se aplicaron medios físicos normalizando temperatura. Egresó a postoperatorio con temperatura de 37.6°C. CPK postoperatoria 727.65 UI/l (29-200 UI/l). Por el cuadro clínico anterior se sospechó un evento de Hipertermia maligna por lo que se realiza estudio molecular.

**Estudio molecular:** Secuenciación de nueva generación de la región codificante y regiones intrónicas adyacentes del gen *RYR1*. Se realizó secuenciación Sanger de las regiones con cobertura o profundidad insuficiente. La variante se confirmó mediante secuenciación Sanger.

Se detectó la variante en heterocigosis c.13707\_13709del (p.Phe4569del). La variante no se encuentra descrita en la

literatura ni en las bases de datos poblacionales dbSNP o gnomAD. Con los datos actualmente disponibles, la variante se clasifica como de significado clínico incierto.



**Figura 1** Árbol genealógico

Al interrogatorio intencionado a ambos padres, el padre refirió exposición a anestesia general en dos ocasiones, no especificó medicamentos, no ha presentado eventos de hipertermia. Ninguno de los hermanos ha estado expuesto a anestesia. Se propone estudio molecular de tres generaciones, dado que existen datos clínicos sugestivos en la tercera generación. (Fig. 1)

**Discusión:** A pesar de que la variante identificada es de significado clínico incierto, existe evidencia bioquímica (aumento de CO<sub>2</sub> y de CK) y física (aumento de temperatura corporal) de un evento de hipertermia maligna secundaria a la exposición de Rocuronio y Sevoflurano.<sup>(3)</sup> Dado que una futura exposición a los fármacos antes mencionados en el paciente o en los familiares con la variante puede resultar letal, se brindó asesoramiento genético como una variante patogénica tanto por la presentación clínica del caso como por que esta variante es una delección *in frame*, que se espera que resulte en la supresión de un aminoácido.

**Conclusiones:** Es importante considerar que la susceptibilidad a HM es un rasgo autosómico dominante con expresividad variable y falta de penetrancia, además en ocasiones el desencadenante puede ser únicamente ejercicio intenso o exposición a calor. Consideramos que la variante detectada tiene un efecto moderado dado que al suspender la exposición cedieron las manifestaciones en el propósito.

**Bibliografía:** 1. Riazi S, Kraeva N, & Hopkins PM. 2018. Can J Anest 65: 709-721. 2. Rosenberg H, Pollock N, Bulger T, Stowel K. 2015. Orphanet Journal of Rare Diseases 93:1-19. 3. Hopkins P, et al. 2015. British Journal of Anesthesia 115: 531-539.

## IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE UNA MUTACIÓN EN EL GEN *NHS* EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE NANCE HORAN

Nancy Xilotl De Jesús (1), Ramiro Vera Gamas (1), Alejandra Moreno Chacón (1), Valentina Martínez Montoya (1), Yessica Flores López (1), María del Refugio Rivera Vega (1), Juan Manuel Valdés Miranda (1), Sergio A. Cuevas Covarrubias (1). Servicio de Genética (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México. moiancyjolie@gmail.com

*Palabras clave: gen NHS, Síndrome de Nance Horan, exoma*

**Introducción:** El Síndrome de Nance Horan (NHS) es un trastorno hereditario raro ligado al cromosoma X, descrito por Margaret Horan y Walter Nance en 1974 (1). El NHS se caracteriza por la presencia de catarata congénita bilateral, microcornea, numerosas anomalías dentales, así como rasgos dismórficos que incluyen pabellones auriculares antevertidos, braquidactilia y nariz ancha (2). Hasta el 30% de los hombres afectados por NHS tienen discapacidad intelectual. Las mujeres heterocigotas tienen características menos severas, como opacidades del cristalino alrededor de la sutura en Y posterior, dismorfias faciales y anomalías dentales más leves (3). La alteración se localiza en el cromosoma Xp22.13, el gen *NHS* codifica una proteína que se localiza en sitios de contacto célula-célula, actúa como regulador del ensamblaje de actina y la propagación celular. Las mutaciones en el gen *NHS* son principalmente sin sentido, se han descrito también variaciones de número de copia que pueden causar NHS y catarata congénita no sindrómica (4).

**Objetivo.** Describir la identificación de una mutación en el gen *NHS* mediante exoma en una paciente con catarata congénita y coloboma del iris bilateral.

**Material.** Se estudió una paciente femenina de 16 años de edad con catarata congénita pulverulenta bilateral, coloboma de iris bilateral, nariz prominente, dientes supernumerarios, diastema y braquidactilia.

**Métodos.** Se obtuvo ADN genómico para realización de exoma a partir de sangre periférica según instrucciones del proveedor. Posteriormente se realizó secuenciación Sanger para corroborar patogenicidad en el gen *NHS*.

**Resultados.** Se obtuvo la presencia de una variante probablemente patogénica c.548dup(p.Lys184\*) heterocigota en el gen *NHS*, se confirmó patogenicidad posteriormente, por lo que el resultado es compatible con el cuadro clínico en la paciente para diagnóstico de síndrome de Nance Horan. Se encontró también dos variantes de significado incierto en el gen *MAF*, el cual está asociado a catarata congénita.

*Tabla.1 Variantes génicas encontradas mediante exoma, cuyos fenotipos asociados podrían ser compatibles, a priori, con el cuadro clínico del paciente*

Gen	DNA <sup>‡</sup>	Proteína <sup>‡</sup>	Efecto	Índice
<i>NHS</i>	ChrX(GRCh38):g.17376305dup NM_198270.3:c.548dup	p.Lys184*	Probablemente patogénico	Hete <sup>§</sup>
<i>MAF</i>	Chr16(GRCh38):g.79599188C>T NM_005360.4:c.715G>A	p.Ala239Thr	Incierto	Hete <sup>§</sup> (0.625)
<i>MAF</i>	Chr16(GRCh38):g.79599443C>T NM_005360.4:c.460G>A	p.Gly154Ser	Incierto	Hete <sup>§</sup> (0.54)

<sup>‡</sup> Se ha empleado la nomenclatura recomendada por Human Genome Variation Society (HGVS v2.0) [1].

<sup>§</sup> Esta variante ha sido confirmada mediante secuenciación Sanger. Hete: Heterocigoto.

<sup>§</sup> Var/Depth: Cociente indicativo del número de lecturas que presentan la variante detectada en relación al número total de lecturas en esa posición. El valor teórico esperado para una variante en heterocigosis es ~0.5, mientras que para una variante en homocigosis es ~1. Hete: Heterocigoto.

**Discusión.** Los resultados demuestran la presencia de una variante patogénica en el gen *NHS* que correspondería al diagnóstico de Síndrome de Nance Horan, además, se encontraron también variantes de significado incierto (VUS) para el gen *MAF* el cual se ha asociado a catarata congénita y a coloboma de iris. De acuerdo a la genealogía la paciente cuenta con dos hermanos afectados con catarata congénita bilateral y retraso psicomotor en uno de ellos, identificándose una herencia ligada al X dominante.

**Conclusiones.** La variante encontrada en el gen *NHS*, fue confirmada como patogénica mediante secuenciación Sanger, por lo que se diagnostica NHS en la paciente, se debe recordar que el exoma implica la secuenciación de todas las regiones genómicas codificantes, es decir, los exones, por lo que una limitante de este análisis es que no detectamos variantes intrónicas que puedan afectar una expresión proteica adecuada. Se verá la posibilidad de realizar posteriormente estudio molecular en los hermanos y madre de la paciente para reafirmar una transmisión de la mutación con herencia ligada al X.

**Agradecimientos.** Al personal del departamento clínico y de investigación de genética médica en el Hospital General de México.

**Bibliografía.** 1. Xiaoyan Ding, et al.2009. Ophthalmic Genet.; 30(3): 127–135. 2. Gómez-Laguna, L. et al.2017.Ophthalmic Genetics, 39(1), 56–62. 3. Huajin Li et al.2018.Scientific Reports, 8(1). 4. Gjørup, H, et al.2016.American Journal of Medical Genetics Part A, 173(1), 889.

## ANÁLISIS MOLECULAR DE *SGCE*, *TH* Y *GCHI* EN PACIENTES CON DISTONÍAS RESPONDEDORAS A DOPAMINA.

Genesis Sierra Muñiz<sup>1,2</sup>, David Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Mayela Rodríguez Violante<sup>3</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>, Marisol López López<sup>2</sup>, Nancy Monroy Jaramillo.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Depto. de Neurogenética, INNNMVS, <sup>2</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, UAM-X, <sup>3</sup>Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, INNNMVS CDMX, México.

yienesis\_sierra@hotmail.com, nancy97@unam.mx

Palabras clave: *Distonías respondedoras a dopamina*, *TH*, *SGCE*, *GCHI*

**Introducción:** Las distonías respondedoras a dopamina (DRD) son un grupo de trastornos del movimiento clínica y genéticamente heterogéneos, caracterizados por fluctuaciones diurnas y respuesta a L-Dopa. Se sabe que las variantes de genes que codifican para enzimas involucradas en la biosíntesis de dopamina ocasionan DRD (1). La distonía tipo 5a (DYT5a) se debe a alteraciones en *GCHI* (14q22.1). La DYT5b es causada por cambios en *TH* (11p15.5) y la DYT11 se explica principalmente por variantes en *SGCE* (7q21.3) (2). El cuadro clínico de las DRD también puede acompañarse de parkinsonismo (3) lo que complica su diagnóstico clínico. El objetivo de este trabajo fue identificar rearrreglos estructurales de los genes mencionados en pacientes con DRD y analizar la secuencia de *SGCE* en pacientes con DRD y mioclonos.

**Sujetos y métodos:** Es un estudio observacional y descriptivo de 13 pacientes MM no relacionados con diagnóstico clínico de DRD (92% mujeres; 23% con AHF positivos; rango de edad de inicio: 0.91-34 años). Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento informado (Protocolo INNN-127/14). Se realizó secuenciación Sanger de *SGCE* (AB3500) por la gran cantidad de variantes que posee. El análisis de la dosis de *SGCE*, *TH* y *GCHI* se hizo con panel SALSA MLPA P099 (MRC-Holland), incluyendo los controles adecuados. Las secuencias se analizaron con los programas *Mutation surveyor*, *Sequencing Analysis 5.3* y la dosis génica con *Coffalyser.net* y *Peak scanner*. Se consultaron las bases de datos NCBI y EMBL empleando la secuencia de referencia NM\_003919 para *SGCE*.

**Resultados:** La edad de los pacientes al momento del estudio fue de 12-61 años ( $\bar{x}=31.5\pm 12.5$ ). Sólo 2 pacientes (15.4%) mostraron variantes patogénicas en estado heterocigoto. Uno de los casos es una paciente femenina con distonía mioclónica que inició a los 7 años, AHF(-), quien mostró una inserción intrónica (rs138881114), la segunda paciente con DRD inició a los 18 años, niega AHF y los resultados de MLPA

evidenciaron una delección que abarca las dos sondas del exón 1 de *GCHI* (con dosis  $\bar{x}=0.49\pm 0.04$ ) (Tabla 1).

Gen/producto	Variante	Nomenclatura
<i>SGCE</i> ( <i>sarcoglicano epsilon</i> )	rs138881114 (dbSNP)	c.390+64_65insGT
<i>GCHI</i> ( <i>GTP-ciclohidrolasa 1</i> )	CG024896 (HGMD) <sup>6</sup>	EX1-del

**Discusión y conclusiones:** La predicción *in silico* para la variante intrónica rs138881114 es benigna en *Varsome*. Sin embargo, esto se ha reportado en pocos individuos, por lo que determinaremos su frecuencia en controles MM, pues podría alterar la expresión génica (4). En un estudio previo donde solo incluimos casos con distonía mioclónica, el 23.1% fue positivo para alteraciones de *SGCE*, a diferencia de la baja frecuencia en este estudio de DRD. Por otro lado, se ha descrito que 10-40% de los casos con DRD portan variantes de *GCHI* (5). Nosotros observamos un caso con variante estructural de *GCHI* EX1\_del y confirmamos el diagnóstico clínico del paciente; esta variante ya ha sido descrita previamente (6). Los casos con resultado molecular positivo y sus familiares recibirán asesoramiento genético. Nuestros hallazgos evidencian que el uso de pruebas genéticas conduce a un diagnóstico de certeza en las DRD.

En aquellos casos que no presentaron variantes de los genes analizados, deberán estudiarse otros genes asociados a distonías.

### Bibliografía:

1. Wijemanne y Jankovic. 2015. Nature Reviews Neurology. 11:414-424.
2. <https://www.orpha.net/>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8910>.
4. Veerbeck y Gasser. 2017. Frontiers in Neurology. 7:241.
5. Katja Lohmann, et al. 2017. Jama Neurol. 74(7): 806-812.
6. Shi WT, et al. 2015. Genet. Mol. Res. 14(3): 11185-11190.



## DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CANAVAN POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN. LEUCODISTROFIAS, ¿MOMENTO DE ACTUALIZAR EL ABORDAJE?

Acatzin Jair Salgado Medina<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>2</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>, Rosa Martha Lara Enríquez<sup>1</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>1,2</sup>, Guadalupe Fernanda Godínez Zamora<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa<sup>1</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>2</sup>Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática – Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

[geneAJmed@gmail.com](mailto:geneAJmed@gmail.com) // [rod.moreno.s@gmail.com](mailto:rod.moreno.s@gmail.com)

Palabras clave: Leucodistrofias, Canavan, NGS.

**Introducción.** La enfermedad de Canavan (OMIM #271900) es un desorden autosómico recesivo que pertenece al grupo de las leucodistrofias, las cuales son trastornos hereditarios que afectan la sustancia blanca del sistema nervioso central, con o sin afectación del sistema nervioso periférico. El inicio puede ser a cualquier edad, desde la vida prenatal hasta la adulta. Muchas leucodistrofias son de naturaleza degenerativa, y algunas solo alteran la función de la materia blanca. El curso clínico es principalmente progresivo, pero también puede ser estático o incluso mejorar con el tiempo. Las formas progresivas a menudo son fatales<sup>(1,4)</sup>. Se ha reportado una incidencia de 1 en 7,500-50,000 nacidos vivos, pero menos de la mitad de los pacientes reciben un diagnóstico específico, el cual es basado en una combinación de antecedentes, prevalencia esperada, examen físico y neurológico, características de neuroimagen o hallazgos de laboratorio<sup>(2,4)</sup>. Es amplio el abordaje clínico previo al estudio molecular, y es necesario para establecer sospechas diagnósticas que faciliten el análisis de las variantes encontradas<sup>(3)</sup>. Con la ayuda de nuevas técnicas, como la secuenciación completa del exoma (WES), la lista de trastornos infantiles hereditarios de la materia blanca se ha incrementado a más de un centenar de trastornos<sup>(4)</sup>.

Reportamos el caso de un paciente con diagnóstico de enfermedad de Canavan, comparando el abordaje clínico y el análisis genético que permitieron dar paso al correcto diagnóstico de esta entidad.

**Material y Métodos.** Se tomó muestra de sangre periférica, se extrajo DNA genómico de leucocitos. La secuenciación de exoma completo fue realizada en el probando (Nextera Rapid Capture Kit, y Exome NextSeq500 System, Illumina). Luego del alineamiento de las lecturas y el filtrado de las variantes por profundidad, usando hg19 como el genoma de referencia, se analizó la consecuencia, segregación y frecuencia en bases de datos públicas de los resultados obtenidos.

**Resultados.** El probando es una niña de 2 años de edad con eventos sugestivos de espasmos del sollozo desde los 3 meses, retraso en el desarrollo psicomotor, perímetro cefálico >p95 y regresión de los hitos del desarrollo al año de edad. Al analizar genes asociados con anomalías en la mielinización se halló una variante homocigota (ENST00000263080.2:c.79G>A; p.G27R) que da lugar a un cambio de sentido equivocado en el gen *ASPA*. Esta variante ya ha sido reportada en pacientes con enfermedad de Canavan en la Human Gene Mutation Database con ID CM960085. Los programas SIFT y PolyPhen predicen un efecto deletéreo de la variante en la proteína.

**Discusión.** Con base en los hallazgos clínicos presentes se inició el abordaje de leucodistrofia, sin embargo, la presencia inespecífica de niveles elevados de arilsulfatasa no permitieron la correcta pesquisa diagnóstica, siendo necesario un nuevo enfoque en el abordaje. Es indispensable establecer un diagnóstico certero en este grupo de patologías con carácter progresivo y degenerativo, ya que esto permite dirigir de forma más adecuada la terapéutica y cuidados paliativos.

**Conclusiones.** Con la ayuda de nuevas tecnologías de secuenciación se ha logrado disminuir la odisea diagnóstica, y se ha ampliado el entendimiento de las leucodistrofias. Establecer un protocolo de seguimiento ayudará a mejorar el diagnóstico temprano de la enfermedad, con la intención de dar tratamiento en el momento idóneo, así como evitar la distansia en enfermedades con curso fatal.

### Bibliografía.

1. Kevelam SH., et al. *Neuropediatrics*. 2016; 47 (6): 349-354.
2. Hannah B. Gordon, Anthea Letsou, Joshua L. Bonkowsky. *Semin Neurol* 2014; 34 (03): 312-320.
3. van der Knaap MS, Bugiani M. *Acta Neuropathol*. 2013; 54: 2985-91.
4. Ashrafi MR, Tavasoli AR. *Brain Dev*. 2017; 39 (5): 369-38

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR POR SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN (NGS) DE 5 FAMILIAS MEXICANAS CON DISTROFIAS RETINIANAS HEREDITARIAS

Agustín Rodas-Serrano<sup>1,2</sup>, Óscar F. Chacón-Camacho<sup>1,2</sup>, Marisa Cruz<sup>2</sup>, Rodrigo Matsui<sup>3</sup>, Tatiana Urrea<sup>3</sup>, Luis Castul<sup>2</sup>, Juan C. Zenteno<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Genética, <sup>2</sup>Laboratorio de Genética, <sup>3</sup>Servicio de Retina, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, Ciudad de México  
 Email: [agustinrodas24@hotmail.com](mailto:agustinrodas24@hotmail.com)

*Palabras clave:* Distrofias hereditarias de retina, Secuenciación de Siguiente Generación (NGS), retinosis pigmentaria, distrofia bastón-cono, enfermedad de Stargardt, síndrome de Usher

**Introducción.** Las distrofias hereditarias de retina son un grupo de enfermedades genéticas que representan la causa más común de ceguera de tipo hereditario en el mundo<sup>1</sup>. Presentan gran heterogeneidad tanto clínica como genética y a la fecha se ha identificado mutaciones en más de 250 genes pueden ocasionar la enfermedad<sup>2</sup>. La identificación de la mutación genética causante tiene importantes implicaciones para el paciente y su familia ya que permite asegurarles el diagnóstico, proporcionarles pronóstico visual y muy importante actualmente, establecer si el paciente es candidato a terapias de preservación visual, tales como la terapia génica, que ya se ofrecen en diversos centros médicos del mundo. La secuenciación tipo Sanger utilizada comúnmente para el diagnóstico de mutaciones en enfermedades genéticas es de utilidad limitada en las distrofias retinianas debido alta heterogeneidad genética y a la falta de una correlación genotipo-fenotipo que sugiera el involucro de un gen o genes candidatos para el diagnóstico particular en la mayoría de los pacientes. Recientemente se ha demostrado que la secuenciación de DNA de siguiente generación es capaz de identificar las mutaciones causales de retinosis pigmentaria y enfermedades relacionadas hasta en 80% de los casos<sup>3</sup>.

**Objetivo:** Aplicar la secuenciación de DNA de siguiente generación (NGS) para el diagnóstico molecular de cinco pacientes propósitos mexicanos, no relacionados, y de familiares disponibles con distrofias hereditarias de retina que acudieron al servicio de Genética, del “Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana”.

**Material y métodos:** Éste es un extracto de 5 familias de un estudio de investigación del instituto en donde se propone el análisis por secuenciación de DNA de Siguiente Generación de un grupo amplio de pacientes mexicanos con retinosis pigmentaria y enfermedades relacionadas. Se realizó la historia clínica, genealógica y el análisis molecular se llevó a cabo mediante NGS de un panel de 2742 genes (SureSelect Inherited Disease, Agilent), asociado a enfermedades mendelianas que incluyen 199 genes de distrofias de retina; la secuenciación en un equipo MiSeq<sup>®</sup> System de Illumina<sup>®</sup>, Inc. Se realizó análisis bioinformático mediante el software Variant Studio<sup>®</sup>, así como confirmación de las variantes patogénicas encontradas mediante secuenciación de tipo Sanger tanto en el paciente como en los familiares disponibles.

### Resultados.

Se identificaron variantes patogénicas causales en los cinco casos.

**Familia 1.-** El propósito tiene diagnóstico clínico de Retinosis Pigmentaria AR; encontramos una mutación en estado homocigoto en el exón 19 del gen *MERTK*, variante no reportada previamente.

**Familia2.-** El propósito tiene diagnóstico clínico de Enfermedad de Stargardt; encontramos una mutación ya reportada previamente en estado homocigoto en el exón 35 del gen *ABCA4*.

**Familia3.-** El propósito tiene diagnóstico clínico de Retinosis Pigmentaria (Fundus Albipunctatus); encontramos una mutación ya reportada previamente en estado homocigoto en el exón 5 del gen *RDH5*.

**Familia4.-** El propósito tiene diagnóstico clínico de Retinosis Pigmentaria AR; encontramos una mutación ya reportada previamente en estado homocigoto en el exón 5 del gen *RDH12*.

**Familia 5.-** El propósito tiene diagnóstico clínico de Síndrome de Usher tipo 1; encontramos una mutación en estado homocigoto en el intrón 58 del gen *USH2A*, variante no reportada previamente.

### Conclusiones.

La tecnología de NGS permite el adecuado diagnóstico molecular de los pacientes con distrofias hereditarias de retina con el fin de realizar un adecuado asesoramiento genético al paciente propósito y todos sus familiares. Además, en base al diagnóstico molecular se puede caracterizar la historia natural de la enfermedad, y contribuir al seguimiento, pronóstico y antelación de complicaciones en cada uno de los pacientes. Estos estudios permitirán identificar las variantes patogénicas presentes en nuestra población y reconocer a los pacientes candidatos a terapias novedosas.

### Bibliografía:

1. Berger W., et al. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2010.
2. Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases* 2015.
3. Jacobsen SG, et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol.* 2012 Jan;130(1):9-24



## IDENTIFICACION DE NUEVAS VARIANTES PATOGENICAS Y NUEVAS CORRELACIONES CLÍNICAS EN INDIVIDUOS CON MICROFTALMIA Y/O ANOFTALMIA ANALIZADOS POR SECUENCIACION MASIVA DE DNA.

Marisa Cruz Aguilar, Diana Matías Pérez, Leopoldo García Montaña, Iván García Montalvo, Jessica Nava Valdéz, Cristina Villanueva Mendoza, Clavel Guadarrama Vallejo, Rocío Villafuerte de la Cruz, Oscar Chacón Camacho, Juan C. Zenteno.

*Palabras Clave: Anoftalmia; microftalmia; secuenciación masiva.*

**INTRODUCCION.** Las malformaciones congénitas severas del ojo pueden tener una causa multifactorial, cromosómica o monogénica<sup>1</sup>. Aproximadamente 25% de casos de microftalmia (ojo pequeño) y anoftalmia (ausencia del ojo) se deben a mutaciones en genes relacionados con el desarrollo del ojo como *SOX2*, *RAX*, *OTX2*, *VSX2*, *FOXE3* y *ALDH1A3*, entre otros<sup>2</sup>. La etiología monogénica de estos defectos oculares resulta de gran importancia dado el alto riesgo de recurrencia en las familias de los individuos<sup>3</sup>. Debido al aumento en la identificación de genes asociados a anomalías congénitas del ojo, es necesario un análisis molecular sistematizado y simultáneo de varios genes. La aplicación de herramientas como la secuenciación masiva o de nueva generación (NGS) en el diagnóstico clínico, ha resultado en un incremento en el número de casos resueltos y en la disminución del tiempo de obtención de los resultados para dar un mejor seguimiento a los pacientes. En este trabajo se presenta la caracterización molecular mediante NGS de 13 pacientes con microftalmia y/o anoftalmia.

**MATERIALES Y METODOS:** Se incluyeron un total de 13 individuos no relacionados, afectados por anoftalmia o microftalmia (7 casos familiares y 6 esporádicos). Los pacientes fueron evaluados clínicamente en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Se extrajo DNA de sangre periférica de cada paciente y se obtuvieron librerías genómicas empleando kits comerciales de exoma clínico (Illumina TruSight one inherited disease panel o Sureselect QXT System (Agilent technologies)). Las muestras de librerías enriquecidas fueron mezcladas y secuenciadas en un equipo Miseq de Illumina. Los datos obtenidos se analizaron mediante el software VariantStudio 3.0 y las variantes patogénicas identificadas fueron confirmadas mediante secuenciación Sanger en los probandos y en sus familiares disponibles.

**RESULTADOS.** Se identificaron variantes patogénicas causales en 54% (7 de 13) de los probandos. La mayoría de las variantes patogénicas fueron identificadas en genes de microftalmia o anoftalmia conocidos, como *OTX2*, *VSX2*, *MFRP*, *VSX1*. En un caso, la variante fue identificada en un gen asociado a una forma sindrómica de defectos oculares (*CHD7*), mientras que en otro caso la mutación candidata se localizó en un gen no asociado previamente a malformaciones de ojo (*PIEZO2*.)

**DISCUSION.** Debido a la heterogeneidad genética asociada a la microftalmia/anoftalmia de base Mendeliana, la secuenciación masiva de DNA para el análisis simultáneo de docenas de genes causales, es una herramienta indispensable para el análisis genético. La tasa de casos resueltos en nuestra cohorte de pacientes Mexicanos analizados en este estudio, fue alta (~60%) en comparación con otras cohortes publicadas, lo que demuestra la utilidad de NGS en el diagnóstico molecular de este tipo de desórdenes. Las variantes causales en los casos negativos podrían localizarse en regiones no cubiertas por los paneles NGS empleados (secuencias intrónicas profundas, regiones reguladoras) o bien localizarse en genes no incluidos en el panel.

**CONCLUSIONES.** Las variantes patogénicas identificadas a través de NGS en este estudio, expanden el espectro de fenotipos de desórdenes asociados a *CDH7* e implica a una variante en *PIEZO2* como candidata para producir efectos en el desarrollo del ojo. Este es el primer estudio de diagnóstico molecular por NGS en una cohorte de sujetos Mexicanos con anoftalmia/microftalmia.

### **BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Graw J, Löster J. Developmental genetics in ophthalmology. *Ophthalmic Genet.* 2003;24(1):1-33.
- 2.- Chassaing N, Causse A, et al. Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia /microphthalmia. *Clin Genet.* 2014;86(4):326-34.
- 3.- Skalicky SE, et al. Microphthalmia, anophthalmia, and coloboma and associated ocular and systemic features: understanding the spectrum. *JAMA. Ophthalmol.* 2013; 131(12):1517-24.

### 3 CASOS DE Distrofia Oculofaríngea Confirmados Mediante PCR

Yessica López Flores<sup>1</sup>, Alejandra Moreno Chacón<sup>1</sup>, Nancy Xilotl de Jesús<sup>1</sup>, Tonatzin Loreto Rodríguez Salazar<sup>1</sup>, Mar Gabriela Tovar Ayala<sup>1</sup>, Ramiro Vera Gamas<sup>1</sup>, Sergio A. Cuevas Covarrubias<sup>1</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruiz<sup>2</sup>, Oscar F. Chacón Camacho<sup>2</sup>, María del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>.

(1) Servicio de Genética Médica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

(2) Servicio de Genética, Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

yess\_lo@outlook.com

Clave: distrofia oculofaríngea, *PABPN1*, polialanina.

**Introducción.** La distrofia oculofaríngea es una enfermedad neuromuscular genética poco frecuente, de alta incidencia en Canadá, con patrón de herencia autosómico dominante aunque se han reportado formas autosómicas recesivas. Clínicamente presenta ptosis palpebral, disfagia y debilidad muscular generalizada. El cuadro clínico es progresivo, inicia en la 5-6 década de la vida. La causa es una mutación en la expansión de un tracto de polialanina (GCN) del extremo 5' del gen *PABPN1*, localizado en 14q11, el cual codifica una proteína exclusivamente intracelular con alta expresión en el músculo. Al estar mutada no se degrada y se acumula intracelularmente afectando el metabolismo hasta destruir al miocito. La población normal presenta hasta 10 repetidos, la secuencia polialanina (GCN) sufre expansiones patológicas de 11 y 17. El número promedio de repeticiones más frecuente a nivel mundial es de 13(40%), en la población Mexicana se han reportado 15 (65%). El diagnóstico de sospecha se lleva a cabo atendiendo los criterios clínicos y el diagnóstico de confirmación se basa en pruebas genéticas moleculares. En la actualidad no se dispone de tratamiento efectivo, las medidas de soporte, nutricionales y quirúrgicas son parte del tratamiento.

**Objetivo.** Describir casos de distrofia oculofaríngea con antecedentes familiares y confirmación mediante estudio molecular.

**Materiales y métodos.** Extracción de ADN de sangre periférica mediante técnicas convencionales, amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la región repetida GCN que codifica para un tracto de

polialanina, secuenciación Nucleotídica del gen *PABPN1*.

**Resultados.** Se identificaron mutaciones en el gen *PABPN1* (Tabla 1).

**Tabla 1. Mutaciones heterocigotas detectadas**

	Propósito 1	Propósito 2	Propósito 3
Transcrito	ESNT00000216727		
Ubicación	EXÓN 1		
Variante	(GCG) 11	(GCG) 13	(GCG) 15
Cigocidad	Heterocigoto		
Clasificación	Patogénica		

**Discusión.** El estudio de secuenciación identificó 3 mutaciones en el gen *PABPN1*, previamente informadas como patogénicas, en los 3 pacientes de distintas familias analizadas.

**Conclusiones.** La importancia de la confirmación de las mutaciones es útil para analizar posteriormente a familiares de los pacientes afectados y para brindar asesoramiento genético.

**Agradecimientos.** Al personal del servicio de genética médica del Hospital General de México y del Instituto de oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP

#### Bibliografía.

Cruz-Aguilar M, Guerrero-de Ferran C, Tovilla-Canales JL, et al Characterization of *PABPN1* expansion mutations in a large cohort of Mexican patients with oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) *Journal of Investigative Medicine* 2017;**65**:705-708.

## EXTENSIÓN DEL ESPECTRO CLÍNICO Y MUTACIONAL DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS AL GEN *SOX2*: DESCRIPCIÓN DE 5 NUEVOS CASOS

Oscar F. Chacón Camacho, Patrick R. Blackburn, Mariana Reyes Graciela A. López-Uriarte, Shabnam Zarei, Sofia Pérez Solórzano, Rachael A. Vaubel, Marine I. Murphree, Jessica Nava, Vianney Cortes-Gonzalez, Joseph E. Parisi, Cristina Villanueva-Mendoza, Iris G. Tirado-Torres, Eric W. Klee, Pavel N. Pichurin, Juan C. Zenteno

[oscar\\_chacon@institutodeoftalmologia.org](mailto:oscar_chacon@institutodeoftalmologia.org)

Palabras clave: *SOX2*, Microftalmia/Anoftalmia/Coloboma (MAC)

**Introducción.** Los defectos congénitos oculares son la causa más común de deficiencia visual en humanos. El espectro MAC (Microftalmia / Anoftalmia / Coloboma) puede afectar a uno o ambos ojos, puede ocurrir aislado o como parte de un síndrome o puede ser esporádico o familiar. Este espectro se origina por múltiples etiologías, pero en los últimos años se han identificado las causas monogénicas en un 20-40% de los casos y la mayoría de estos son debidos a mutaciones heterocigotas del gen *SOX2*. Éste es un factor de transcripción que es importante en el desarrollo del ojo y del cerebro. A la fecha se han reportado más de 100 mutaciones en *SOX2*, las cuales originan fenotipos tanto oculares (MAC, disgenesia de segmento anterior, cataratas, defectos papilares y distrofia retiniana) como extraoculares (anomalías de cerebro, retardo del desarrollo, epilepsia, hipoplasia pituitaria con deficiencia de gonadotrofinas, criptorquidia, y anomalías gastrointestinales como atresia esofágica con o sin fístula tráqueo-esofágica). En este trabajo describimos 5 sujetos no relacionados con 4 variantes patogénicas nuevas y una variante conocida en el gen *SOX2*. Uno de estos sujetos presentó un teratoma supraselar sin anomalías congénitas en ojo, ampliando el espectro fenotípico asociado con variantes patogénicas en *SOX2*.

**Materiales y métodos.** Se realizó caracterización del gen *SOX2* por PCR y secuenciación Sanger en 4 individuos afectados. Las secuencias mutante y silvestre fueron comparadas manualmente. En el paciente #5 y sus padres se realizó secuenciación de exoma completo con el kit de captura Agilent SureSelect Human All Exon V5+UTR utilizando la plataforma Illumina HiSeq. Fueron excluidas todas las variantes que tuvieron una frecuencia  $\geq 0.1\%$  en bases de datos poblacionales. Las variantes que se

consideraron patogénicas, posiblemente patogénicas o asociadas a enfermedad (de acuerdo al HGMD) o que resultaron en desplazamiento del marco de lectura, para prematuro, de sentido alterado o de *splicing* fueron consideradas para el análisis. Las variantes fueron confirmadas utilizando secuenciación Sanger.

**Resultados.** Del total de pacientes, 4 presentaron anoftalmia bilateral, 2 tenían anomalías cerebrales en la imagen de resonancia magnética, y uno presentó criptorquidia bilateral y micropene. El último paciente presentó retraso en el desarrollo global, hipotonía, microcefalia, esotropía, teratoma supraselar, criptorquidia y disfunción hipofisiaria y no presentó anomalías oculares. De las 5 mutaciones identificadas en el gen *SOX2*, cuatro variantes patogénicas no se han reportado previamente (c.480C>A, p.Tyr160\*; c.304\_317del, Met102Glyfs\*3; c.350delA, p.Lys117Argfs\*4; c.497G>A, p.Trp166\*); todas causaron proteínas con terminación prematura, 2 por sustitución y dos por delección provocando un desplazamiento del marco de lectura. La delección recurrente c.70\_89del se detectó en el paciente sin manifestaciones oculares.

**Discusión.** Las variantes patogénicas en el gen *SOX2* usualmente se asocian con malformaciones oculares como anoftalmia, como ocurrió en 4 de los pacientes estudiados; sin embargo, en un porcentaje de pacientes también hay evidencia de hipogonadismo hipogonadotrófico, anomalías gastrointestinales y urogenitales, entre otras. Con la utilización de la tecnología NGS en la clínica, muchos casos clínicos están siendo resueltos y expandiendo el fenotipo para muchos genes. Tal es el caso de *SOX2*, para el que algunos pacientes se han asociado a fenotipos no oculares. En este estudio ampliamos el espectro mutacional y clínico relacionado a *SOX2*.

## ANÁLISIS MOLECULAR DE VARIANTES PATOGÉNICAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN EN INDIVIDUOS CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

Mauricio René Murillo Vilches, Miguel Ángel Fonseca, Gloria Eugenia Queipo García. Servicio de Genética Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Correo: [mauri\\_murillo@hotmail.com](mailto:mauri_murillo@hotmail.com)  
*Palabras clave. Exoma, Ovotesticular, Disgenesia Gonadal.*

**Introducción.** Los Trastornos del Desarrollo Sexual (TDS) son entidades clínicamente heterogéneas, donde se ve alterado tanto el sexo cromosómico, gonadal y fenotípico, el diagnóstico está basado en criterios clínicos y al cumplir con estos se puede identificar la causa en aproximadamente 15-20% de los casos. Las técnicas de Secuenciación de Siguiete Generación han mejorado la capacidad diagnóstica en el caso de trastornos con heterogeneidad genética.(1)

El objetivo del presente trabajo es describir los resultados moleculares de dos familias con Trastornos del Desarrollo Sexual.

**Material.** Se utilizó ADN genómico que fue extraído a partir de muestra de sangre periférica con el kit de aislamiento de QIAGEN.

**Métodos.** Se realizó el protocolo de secuenciación Exoma, mediante la plataforma de análisis de Illumina. Para el análisis bioinformático, los archivos FASTQ se alinearon con Novoalign. Se empleó SAMtools para ordenar los archivos SAM, crear los archivos BAM y generar sus archivos de índice. GATK se utilizó para generar las variantes estándar, que fueron anotados usando snpEff y ANNOVAR. Se aplicaron varios filtros para ver los probables patrones de herencia.(2)

Todas las variantes se confirmaron mediante Secuenciación Sanger.

**Resultados.** El estudio incluyó 12 pacientes que presentaron fenotipos ovotesticular, TDS 46,XX testicular y disgenesia gonadal XY. Se estudiaron dos familias mediante la secuenciación exoma.

*Caso 1.* Femenino de 26 años con amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. Refiere durante la infancia corrección quirúrgica de cardiopatía compleja no especificada. A la revisión clínica talla 1.85cm, ultrasonido con útero hipoplásico sin identificarse gónadas. Se realizó cariotipo el cual reporta complemento 46,XY, el diagnóstico clínico es el de Disgenesia Gonadal Completa, se realiza la secuenciación de SRY, la cual no reporta ninguna alteración se realiza la secuenciación Exoma y se encuentra una variante en el gen *FOG2* la cual se confirma mediante Secuenciación Sanger: c.488829C>G y a nivel de la proteína p.Gln889Glu. Esta variante no fue encontrada en ambos padres por lo que se asume como variante *de novo*. (3)

*Caso 2.* Masculino de 10 años de edad con hipospadias severa, micropene y criptorquidia unilateral, se realizó estudio citogenético con complemento cromosómico 46,XX; se realiza laparoscopia corroborando tejido testicular y se corrobora el diagnóstico de TDS 46, XX testicular, SRY negativo. La hermana menor presenta genitales femeninos pero se palpa gónada en labios mayores por lo que se realiza también cariotipo el cual es 46,XX; la laparoscopia confirma la existencia de ovotestes, por lo que el diagnóstico es de TDS ovotesticular. Se realiza protocolo de exoma en ambos hermanos y sus padres, dando como resultado una variante en el gen *ADAM8*: c.11+2T>C, la cual se encuentra de forma heterocigota en los afectados y en el padre. Esta variante no ha sido reportada antes sin embargo, el gen *ADAM8* ya ha sido caracterizado como un gen del desarrollo gonadal(4)

**Discusión.** El protocolo de secuenciación exoma es de gran utilidad en el abordaje de padecimientos genéticamente heterogéneos como los TDS. En el primer caso se logró integrar el diagnóstico con la variante encontrada en *FOG2* ya que este gen se ha asociado a disgenesia gonadal con alteraciones cardiológicas. En el segundo caso se trata de la primera familia mexicana con una variante en el gen *ADAM8*, no reportada previamente en humanos, por lo que se requieren estudios complementarios para reportar esta variante como causal de la alteración gonadal.

### **Bibliografía.**

1. Ono M, Harley V. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nature reviews endocrinology*.9, 79-91 (2013).
2. Shen T. Clinical applications of next generation sequencing in cáncer: from panels, to exomes, to genomes. *Frontiers in Genetics*. 2015. 6: 215.
3. Bashamboo et al.; Mutations in the *FOG2/ZFPM2* gene are associated with anomalies of human testis determination, *Human Molecular Genetics*, Volume 23, Issue 14, 15 July 2014.
4. Beverdam A, Koopman P: Expression profiling of purified mouse gonadal somatic cells during the critical time window of sex determination reveals novel candidate genes for human sexual dysgenesis síndromes. *Human Molecular Genetics*, 2006, Vol, 15, No 3, 417-431.

## APLICACIÓN DE NGS PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EFICIENTE DE UN CASO FAMILIAR DE SÍNDROME DE USHER, CON APARENTE TRANSMISIÓN LIGADA AL CROMOSOMA X

Josué A. Ronquillo G,<sup>1,3</sup> Juan Carlos Zenteno,<sup>1,2</sup> Leopoldo García Montaña<sup>1</sup>, Marisa Cruz Aguilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética – Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Cd. De México.

Depto. de Bioquímica<sup>2</sup>, Fac. De Medicina<sup>3</sup>, UNAM

[josueronquillo9@gmail.com](mailto:josueronquillo9@gmail.com)/[jczenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jczenteno@institutodeoftalmologia.org)

*Palabras clave: síndrome de Usher; secuenciación de siguiente generación.*

**Introducción.** El síndrome de Usher Tipo 2A (USH2A); (OMIM #276901), es la causa más frecuente de sordera y ceguera combinada en adultos y afecta del 3-6% de los niños con alguna discapacidad auditiva (1); es un síndrome genéticamente heterogéneo y de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por sordera neurosensorial asociada al desarrollo de retinosis pigmentaria. El gen USH2A, situado en 1q41, codifica una proteína llamada Usherina que se expresa en la membrana basal de células del oído y retina (2). Diversos estudios previos han establecido que hasta 70% de casos de síndrome de Usher tipo 2 se deben a mutaciones bialélicas de USH2A.

El objetivo de este trabajo es describir el análisis genético e identificación de la mutación causal en una familia con síndrome de Usher en la que 4 hermanos varones presentaron la enfermedad, sugiriendo una transmisión recesiva ligada al X.

**Material y Métodos.** Previo consentimiento informado, se obtuvo DNA genómico del propósito, con diagnóstico clínico y paraclínico de Síndrome de Usher. La preparación de las librerías de DNA se realizó con el kit SureSelect (Agilent), a partir de DNA genómico en un varón afectado. La familia es originaria de San Juan Chuiquihuitan, Oaxaca. La NGS se llevó a cabo en un equipo MiSeq (illumina) y el filtrado e identificación de variantes se realizó con el programa informático VariantStudio3.0 (Illumina).

Para la consideración de variantes patogénicas, se usaron programas de predicción in silico como Score de SIFT, PolyPhen y SplicingFinder. Las variantes candidatas fueron investigadas en bases de datos como ExAC, 1000 Genomas, y dbSNP. La variante candidata fue confirmada por secuenciación Sanger y posteriormente segregada en los familiares enfermos y sanos.

**Resultados.** Se identificó la variante homocigota c.11389+1G>A en el exón 58 del gen USH2A, el análisis

in silico en el programa SplicingFinder indicó patogenicidad de la variante al perderse un sitio donador canónico de splicing. La secuenciación Sanger confirmó la variante homocigota en el propósito y en sus 3 hermanos afectados, así como heterocigocidad en los padres y en otros familiares de primer grado.

**Discusión.** El síndrome de Usher es una enfermedad con heterogeneidad genética, causada por mutaciones bialélicas en al menos 15 genes autosómicos. No se ha descrito a la fecha una forma ligada al X de la enfermedad. La genealogía del caso familiar presentado en este trabajo sugirió un patrón de herencia ligado a X. La aplicación de NGS permitió la identificación eficiente de una variante de splicing patogénica en USH2A como la responsable de la enfermedad y permitió reclasificar la transmisión como autosómica recesiva. La variante c.11389+1G>A de USH2A no ha sido descrita con anterioridad y nuestros resultados permiten ampliar el espectro de alelos patogénicos en la enfermedad. Este caso ejemplifica la utilidad del diagnóstico molecular por NGS en la resolución de casos en los que existe una aparente discordancia entre la genealogía y el patrón de transmisión descrito para una enfermedad particular.

**Agradecimientos.** Facultad de Medicina UNAM. Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” (Unidad de Investigación. Departamento de Retina)

### Bibliografía.

- 1) Eudy, J. D, et al. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. 1998. Science 280: 1753-1757.
- 2) Genetics Home Reference: USH2A gene. Lister Hill National Center for Biomedical Communications. Review June 2016. Published: September 11, 2018. Disponible <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/USH2A>

## NUEVA MUTACIÓN C.168delT DEL GEN *F9* CAUSANTE DE HEMOFILIA B EN GEMELAS MONOCIGÓTICAS CON VARIACIÓN FENOTÍPICA NO DEBIDA A UN SESGO DE INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

IJ Lara-Navarro<sup>1,2</sup>, L Meléndez-Aranda<sup>1,2</sup>, E Gutiérrez<sup>3</sup>, YM Medina-López<sup>4</sup>, HM Tizado-García<sup>4</sup>, AR Jaloma-Cruz<sup>2\*</sup>.

<sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

<sup>2</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco. <sup>3</sup>Hospital StarMédica, Mérida, Yucatán. <sup>4</sup>Servicio de Hematología, UMAE Pediatría, Centro Médico de Occidente, IMSS.

Guadalajara, Jalisco. Correo electrónico: bio\_irvinglara@outlook.com / arjaloma@gmail.com

Palabras clave: Hemofilia B, Inactivación cromosoma X, Monocigóticas.

**Introducción.** La hemofilia B (HB) debida a mutaciones en el gen *F9* causantes de un déficit en el factor IX coagulante (FIX:C), se presenta casi exclusivamente en varones debido a su herencia recesiva ligada al cromosoma X y las mujeres heterocigotas generalmente son asintomáticas. La manifestación de los síntomas hemorrágicos en las mujeres portadoras se asocia principalmente a varias condiciones: a) síndrome de Turner; b) mutaciones en estado homocigoto; c) heterocigotos compuestos, y d) inactivación sesgada del cromosoma X en heterocigotas<sup>2</sup>.

**Material.** Se tomaron muestras de sangre periférica de ambas gemelas monocigóticas para realizar el cariotipo y los estudios moleculares complementarios.

**Métodos.** Se realizó en la probando cariotipo con bandeado G, secuenciación masiva MiSeq (Illumina™) y confirmación en ella y su gemela por secuenciación capilar con Big Dye® Terminator Cycle Sequencing kit, Life Technologies™. En ambas se determinó el patrón de inactivación del cromosoma X por ensayo HUMARA.

**Resultados.** Las gemelas se confirmaron por ultrasonografía como producto gemelar monocorial, biamniótico. Una tiene diagnóstico de HB grave (FIX:C 0.9% y sangrado músculo-esquelético espontáneo); su gemela es portadora asintomática (FIX:C de 42%). Se obtuvo un cariotipo 46, XX [25] de la probando y se identificó una nueva mutación sin sentido (c.168delT) en estado heterocigoto como cambio único en el gen *F9* en ambas gemelas (Fig. 1).

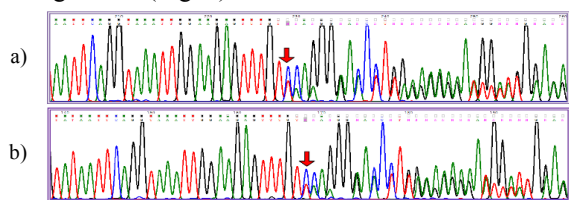


Fig. 1. Electroferograma (cadena 5') de la variante c.168delT del gen *F9* en estado heterocigoto: a) probando y b) portadora

El análisis del ensayo HUMARA demostró un patrón de inactivación del cromosoma X aleatorio en ambas gemelas, descartando así un sesgo en la inactivación del alelo silvestre como posible causa de HB en la probando (Fig. 2).

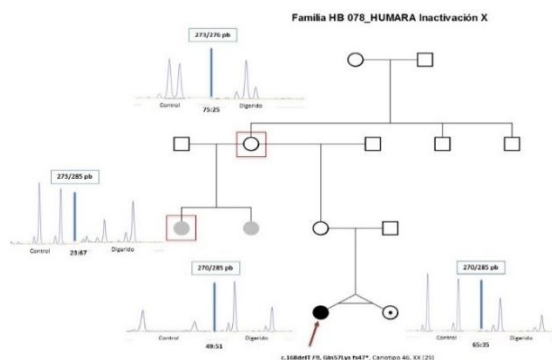


Fig. 2. Genealogía de la probando y su gemela con patrón aleatorio de inactivación del cromosoma X por ensayo HUMARA.

**Discusión.** Ya que la mutación encontrada no fue suficiente para explicar el fenotipo de la paciente, debido al patrón de inactivación del cromosoma X normal, se sugiere que el origen de la enfermedad puede ser ocasionado por otros mecanismos (epigenéticos, factores de transcripción, mutaciones crípticas, distribución asimétrica celular durante el desarrollo de los gemelos o un mosaicismo somático)<sup>3,4</sup> que pudieran silenciar o inhibir la expresión del alelo normal.

**Conclusiones.** Nuestros resultados descartan el origen de la enfermedad en la gemela afectada por las causas más comunes de HB como heterocigoto compuesto y al parecer, debida a un sesgo en la inactivación del X en sangre periférica, que deberá corroborarse en otras líneas celulares.

**Agradecimientos.** El estudio molecular para la detección de la mutación en *F9* por secuenciación masiva fue realizado por el LabcoNoûs™ por cortesía de Pfizer, México y corroborado muy gentilmente como apoyo a las pacientes con secuenciación Sanger por el Centro de Alta Especialidad en Genética Humana DNA-GEN™. IJ Lara Navarro recibió apoyo por PROINPEP 2018, CUCS, UdG para su participación en el congreso.

### Bibliografía.

- Goodeve AC. 2015. J Thromb Haemost; 13:1184-95.
- Yang C, et al. 2018. Haemophilia; 1-2.
- Valleix S, et al. 2002. Blood; 100(8):3034-6.
- Costa JM, et al. 2000. Blood; 96(4):1585-7.



## IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN NOVEL Y UNA MUTACIÓN POCO COMÚN EN EL GEN *CAPN3* EN UNA FAMILIA MEXICANA CON LGMD2A.

Valentina Martínez Montoya (1), Martínez Herrera Alejandro (1), Sergio A. Cuevas Covarrubias (1), Nancy Xilotl de Jesús (1), María R. Rivera Vega(1). Servicio de Genética Médica (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

[Valemm227@hotmail.com](mailto:Valemm227@hotmail.com).

*Palabras clave: Distrofias musculares de cinturas, Calpainopatías, Secuenciación de sanger.*

**Introducción.** La calpainopatía o LGMD2A ha sido reportada como la distrofia muscular autosómica recesiva más frecuente de origen genético<sup>(1)</sup>. El gen responsable de esta patología es el *CAPN3*, ubicado en el *locus* 15q15.1-15.3 en el cromosoma 15, comprende 53 Kb, tiene 24 exones y codifica una proteína muscular específica de 94 KDa denominada calpaina 3<sup>(2)</sup>. La calpaina tipo 3 interviene principalmente en el remodelamiento del sarcómero<sup>(3)</sup>. Se han reportado mutaciones tanto exónicas como intrónicas y en otras regiones no codificantes a lo largo del gen. El 40% corresponde a mutaciones missense, 32,8% a deleciones y el 10,8% a mutaciones puntuales<sup>(4)</sup>. La prevalencia en México de esta patología es desconocida hasta el momento y se han reportado algunos casos en regiones específicas donde existe consanguinidad.<sup>(5)</sup> En esta revisión presentamos un caso familiar con un genotipo atípico para calpainopatía en una familia mexicana sin datos de consanguinidad.

**Material.** Se utilizó un kit comercial marca Gene All para la extracción de DNA. Luego se realizó la NGS con equipo Illumina Mic seq.26-. La reacción de secuenciación para Sanger de las regiones de interés se llevó a cabo utilizando la química Big dye V 3.1 (Life Technologies). Las reacciones se incubaron en un termociclador modelo ABI 2720 (Perkin Helmer).

**Métodos.** Se seleccionaron 5 familias cuyos miembros presentaron manifestaciones clínicas de Distrofia muscular de cinturas, clasificadas con score de ALDA (*Free Automated LGMD Diagnostic Assistant*). Si el estudio inicial por NGS fué positivo se corroboraron las variantes por secuenciación de Sanger en los probandos y se realizó análisis dirigido de las mutaciones identificadas en familiares de primer grado.

**Resultados.** En una de las familias sometidas al estudio molecular se identificó 1 probando con mutación heterocigota compuesta en el gen *CALPN3*. Un *alelo* con una variante missense descrita como probablemente patogénica en el exón 3 del gen *CAPN3*: *c.481G>A en el exón 3* y la otra una variante frameshift en el exón 14, correspondiente a

una inserción de timina en la posición número c.1771. Los padres del probando fueron portadores heterocigotos para cada mutación, la madre para la variante en el exón 3 y el padre para la variante en el exón 14. Ambos padres estaban asintomáticos.

**Discusión:** La variante en el exón 3 en *CAPN3* no ha sido descrita en los bancos de datos de población. Basándose en el software predictivo (Mutation taster)<sup>(6)</sup> esta variante tiene impacto en la estructura de la función de la proteína. Apoyándose en las guías de ACMG la variante es probablemente patogénica. La presencia de la variante en el exón 14, altera la pauta de lectura del mRNA, que resulta en un codón de paro, lo cual produce una proteína incompleta. En la base de datos especializada Mutation Taster esta variante tiene un impacto sobre la estructura de la proteína final. Según las guías ACMG la variante es patogénica.

**Conclusiones** En este estudio se caracterizó una variante rara en el gen *CAPN3* y una mutación novel en el mismo gen en un individuo con datos clínicos compatibles con LGMD2A. Este sería el primer caso descrito en México de un paciente con este genotipo asociado a calpainopatía con la presencia de una mutación no reportada previamente en la literatura. Se deben hacer más estudios a futuro en nuestra población, con el fin de caracterizar mejor el perfil genético de estas patologías en México.

**Agradecimientos.** Dirección de Investigación Hospital General de México. Servicio de Genética Médica U -501. Sanofi-Genzyme México.

### Bibliografía.

1. Darras B. Elsevier/Academic Press; 2015. Cap 34. Limb-girdle Muscular Dystrophies.
2. Nigro V, Piluso G. - Molecular Basis of Disease. 2015;1852(4):585-593.
3. Fanin M, Angelini C. Muscle & Nerve. 2015;52(2):163-173.
4. Ono Y, Ojima K, Shinkai-Ouchi F, Hata S, Sorimachi H. Biochimie. 2016;122:169-187.
5. Pantoja-Melendez C, Miranda-Duarte A, Roque-Ramirez B, Zenteno J. PLOS ONE. 2017;12(1):e0170280.

## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIÓN EN *TP63* EN EL SÍNDROME DE ECTRODACTILIA, DISPLASIA ECTODÉRMICA, LABIO/PALADAR HENDIDO (EEC) EN UNA FAMILIA MEXICANA

Alejandra Moreno Chacón(1), Nancy Xilotl De Jesús (1), Yessica López Flores (1), Juan Manuel Valdés Miranda (1), Sergio A. Cuevas Covarrubias(1), Oscar F. Chacón Camacho(2), Juan Carlos Zenteno Ruiz (2) María del Refugio Rivera Vega (1) Servicio de Genética (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Instituto de Oftalmología (2) “Conde de Valenciana”  
Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.  
alejandra.mmc@hotmail.com

*Palabras clave: síndrome EEC, TP63, ectrodactilia, displasia ectodérmica*

**Introducción.** El síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica, labio/paladar hendido) es un trastorno del desarrollo autosómico dominante. Las características clínicas comprenden anomalías en varias estructuras ectodérmicas que incluyen piel, cabello, dientes, uñas y glándulas sudoríparas, así como hendiduras orofaciales y defectos en las extremidades.(1) Las mutaciones patogénicas en el factor de transcripción *TP63*, que es importante para el desarrollo embrionario y la diferenciación de células ectodérmicas, se han identificado como la base molecular del síndrome EEC. La mayoría comprenden mutaciones heterocigóticas sin sentido en el dominio de unión a ADN de *TP63*.(2) EEC es uno de cinco síndromes de displasia ectodérmica causados por mutaciones en este gen. Todas las afecciones relacionadas con las mutaciones *TP63* exhiben características clínicas que en gran medida se superponen con el síndrome EEC, lo que complica el diagnóstico diferencial entre ellas. (3)

**Objetivo.** Describir la identificación de una mutación en el gen *TP63* mediante secuenciación en una madre e hija con datos clínicos de EEC.

**Material.** Se estudió una paciente femenina de 33 años de edad con ectrodactilia, displasia ectodérmica y a su hija de 6 años quien también cursa con ectrodactilia, displasia ectodérmica además de labio y paladar hendido utilizando secuenciación tipo Sanger.

**Métodos.** Mediante amplificación por PCR a partir de DNA genómico obtenido de sangre periférica y secuenciación nucleotídica tipo Sanger. Se analizaron las secuencias codificantes e intrónicas flanqueantes del gen *TP63*.

**Resultados.** Se obtuvieron los resultados descritos en la tabla 1. La variante que se identificó ha sido previamente reportada como patogénica.

**Tabla.1 Variantes encontradas mediante secuenciación**

	Ubicación	Variante	Cigocidad
<b>Paciente 1 (madre)</b>	Exón 7	c.1037C>G p.A346G	Heterocigoto
<b>Paciente 2 (hija)</b>	Exon 7	c.1037C>G p.A346G	Heterocigoto

**Discusión.** La variante que se identificó en estas pacientes ha sido reportada anteriormente en casos brasileños con síndrome de EEC. (4)

**Conclusiones.** En los defectos asociados con las mutaciones en *TP63*, las correlaciones genotipo-fenotipo se ven obstaculizadas por una expresividad extremadamente variable tanto dentro como fuera de las familias. Esta expresividad variable de EEC es evidente en el presente reporte. Nuestras pacientes además de tener la misma variante muestran variabilidad en la expresión de la malformación de miembros, así como presencia o no de hendidura facial.

Los presentes hallazgos contribuyen a elucidar las complejas correlaciones fenotipo-genotipo en el síndrome EEC y otros síndromes relacionados con la mutación en *TP63*.

**Agradecimientos.** Al personal del departamento de investigación y clínico de Genética Médica del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

**Bibliografía.** 1. Sutton VR, van Bokhoven H. 2010 Jun 8 [Updated 2015 Aug 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2. Clements SE, Techanukul T, Coman, Mellerio JE, McGrath JA. British Journal of Dermatology. 2009 Jul 23;162:201–7. 3. Koul M, Dwivedi R, Upadhyay V. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. 2014;4:135–9. 4. Alves L, Pardono E, Otto PA, Mingroni RC. Genetics and Molecular Biology. 2015;38(1):37–41. 4

## SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÁNEO, REPORTE DE DOS CASOS CON MUTACIÓN NUEVA EN *MAP2K1*

Samantha López-Ramírez<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>, Karen Macías-Lagunas<sup>2</sup>, Ricardo Armenta-Cano<sup>2</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>2</sup>, Miriam Hidalgo-Ostoa<sup>1</sup>, Rosa Angélica Rosales-de Ávila<sup>1</sup>, Dulce María Zayago-Ángeles<sup>1</sup>, Román Morales-Martínez<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Correo electrónico: [samy\\_0991@hotmail.com](mailto:samy_0991@hotmail.com), [carmenchimag@yahoo.com.mx](mailto:carmenchimag@yahoo.com.mx)

Palabras clave: Cardio-Facio-Cutáneo, CFCS, Rasopatías, *MAP2K1*

### Introducción:

El síndrome cardiofaciocutáneo (CFCS, OMIM #115150) es un trastorno caracterizado por malformaciones craneofaciales, anomalías ectodérmicas, cardiopatía congénita, trastornos gastrointestinales, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual y alteraciones neurológicas, entre otras manifestaciones. La incidencia del síndrome es desconocida, y se han documentado cerca de 60 casos en la literatura médica. El CFCS es genéticamente heterogéneo, con mutaciones en los genes *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* (*MEK1*) y *MAP2K2* (*MEK2*) que ocurren en el 62.5-90% de los individuos afectados. En aproximadamente el 20% se ha documentado alguna variante patogénica que afecta a los genes *MEK1* y *MEK2*. Estos codifican para proteínas cinasas de doble especificidad, que funcionan como efectores de los miembros de la familia RAF de serina / treonina mediante la fosforilación y activación de proteínas ERK. Las bases de datos refieren que la mayoría de las variantes patogénicas causantes de CFCS son cambios de sentido equivocado, que afectan a los residuos localizados en la región reguladora y en la porción N-terminal del dominio catalítico. Hasta ahora, las variantes patogénicas detectadas en estos genes, presentan heterogeneidad fenotípica, por lo que las características clínicas asociadas no se han definido en su totalidad. Muchas de sus manifestaciones se solapan considerablemente con las otras rasopatías, por lo que se hace imprescindible el diagnóstico molecular para diferenciarlas. Ya que estas, pertenecen a una familia de genes RAS, que desempeñan un papel esencial en una vía dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK); encargada de regular la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular.

**Objetivo:** Describir las características clínicas de dos pacientes no relacionadas y confirmar el diagnóstico mediante realización de estudio genético.

**Material y métodos:** Se realizó historia clínica, genealogía, Secuenciación automatizada de *BRAF*, *MAP2K1* y *MAP2K2*.

### Resultados:

**Caso 1:** Femenino de 12 años, valorada en el servicio de genética, por antecedente de PCA, CIV, talla baja, hernia umbilical, retraso del neurodesarrollo, exotropía derecha, hipoacusia moderada a severa en oído derecho, y síndrome dismórfico, A la exploración física: cabello negro y rizado, enoftalmos, hipertelorismo, epicanto bilateral, nariz con puente nasal deprimido y ancho, paladar alto y ojival, pabellones auriculares de baja implantación y rotados hacia atrás. Cuello corto y ancho. Tórax con pectus excavatum; cardiopulmonar con soplo sistólico paraesternal izquierdo grado II/VI. Abdomen con diástasis de rectos, hernia a nivel de epigastrio. Extremitades superiores con acortamiento de falange distal del quinto dedo en ambas manos. Columna vertebral con escoliosis y cifosis. Piel y anexos: manchas café con leche en región escapular izquierda de 0.5 x 0.8 cm, en región abdominal de 3.3x2 cm. y en pie derecho de 2.5 x 1 cm.

**Caso 2:** Femenino de 16 años de edad, valorada en el servicio de Genética, por antecedente de CIA, retraso del neurodesarrollo, talla baja, y síndrome dismórfico. A la exploración física presenta dolicocefalia, línea capilar anterior de implantación alta y posterior baja, zonas de alopecia, hipoplasia de arcos supraciliares, hipertelorismo, pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior, nariz con puente nasal deprimido con punta dirigida hacia abajo, columela corta y ancha, filtrum prominente. Paladar alto. Cuello ancho y corto. Tórax con pectus excavatum, soplo sistólico pulmonar grado II/VI, choque de la punta palpable.

Resultado de secuenciación del exón 2 de *MAP2K1* :

Caso 1: c.106A>T p.Lys36\*

Caso 2: c.106A>T p.Lys36\*

Se encuentra variante patogénica heterocigota, por un cambio de una adenina por una timina en la posición 106, (Ensembl 2018, NM\_002755, NP\_002746), lo que condiciona un cambio de lisina en el codón 36 por un paro prematuro. La variante patogénica fue revisada y validada en plataformas de LOVD, ClinVar, NCBI, y PubMed y no se encuentran reportes asociados de pacientes con diagnóstico de CFCS, por lo que se considera una mutación nueva.

### Conclusiones:

La heterogeneidad fenotípica y genética de los pacientes con CFCS, complica el diagnóstico clínico debido a que el fenotipo de CFCS se solapa con el síndrome de Costello y Noonan; por lo que la herramienta más sensible, es el estudio genético para obtener un diagnóstico de confirmación. En el caso particular de las pacientes que presentamos, fenotípicamente tienen algunas diferencias clínicas entre sí, por lo que en un inicio se pensó Síndrome de Costello en el *caso 1*; pero al realizar la secuenciación y análisis de las variantes encontradas, se pudo confirmar en los dos casos una variante patogénica sin sentido en el exón 2 de *MAP2K1*, en estado heterocigoto, dando como resultado una proteína trunca; no reportada previamente en pacientes con CFCS. Este tipo de variantes patogénicas se han asociado con neoplasias, lo que dificulta la correlación genotipo-fenotipo, y debe considerarse una estrecha vigilancia de su evolución.

### Bibliografía:

- Rodríguez-Viciana, P., Tetsu, O., Tidyman, W. E., Estep, A. L., Conger, B. A., Santa Cruz, M., ... & Rauen, K. A. (2006). Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science*, 311(5765), 1287-1290.
- Dentici, M. L., Sarkozy, A., Pantaleoni, F., Carta, C., Lepri, F., Ferese, R., ... & Zampino, G. (2009). Spectrum of MEK1 and MEK2 gene mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome and genotype-phenotype correlations. *European Journal of Human Genetics*, 17(6), 733.
- Pierpont, M. E. M., Magoulas, P. L., Adi, S., Kavamura, M. I., Neri, G., Noonan, J., ... & Sullivan, J. (2014). Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*, 133(2), 2013.
- Rauen, K. A. (2016). Cardiofaciocutaneous syndrome.
- Aoki, Y., Niihori, T., Inoue, S. I., & Matsubara, Y. (2016). Recent advances in RASopathies. *Journal of human genetics*, 61(1), 33.
- Lin, F. Y., Bergstrom, K., Person, R., Bavle, A., Ballester, L. Y., Scollon, S., ... & Berg, S. L. (2016). Integrated tumor and germline whole exome sequencing identifies mutations in MAPK and PI3K pathway genes in an adolescent with rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle. *Molecular Case Studies*, mcs-a001057.

## MUTACIÓN RECURRENTE EN EL GEN *COMP* CON HETEROGENEIDAD CLÍNICA DE PSEUDOACONDROPLASIA

Sandra A Gómez Martínez<sup>1</sup>, Luz María González Huerta<sup>1</sup> Sergio A Cuevas Covarrubias<sup>1</sup> Jaime Toral López<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Genética Médica, Hospital General de México, <sup>2</sup>Genética Médica, Centro Médico Ecatepec, ISSEMYM, Edo Mex. México. **Email:** sagn2228@gmail.com.  
jaimetoral1@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** Pseudocondroplasia, *COMP*, secuenciación del exoma total

**Introducción:** La pseudocondroplasia (PSACH) es causada por una mutación heterocigota en el gen del cartilage oligomeric matrix protein (*COMP*; [600310](#)) en el cromosoma 19p13. Los pacientes presentan talla baja debido a displasia ósea en huesos largos y columna vertebral. Mutaciones en el gen *MMP13*, *B3GALT6* y *COMP* se han observado en pacientes con datos de displasia ósea en epífisis, metafisis de huesos largos y en la columna vertebral (1-3).

**Objetivo:** Investigar la presencia de una mutación en los genes *MMP13*, *B3GALT6* y *COMP* en un paciente con datos clínicos de displasia en epífisis, metafisis de huesos largos y en la columna vertebral y observar su relación con los datos clínicos de la displasia ósea.

**Material y métodos:** El estudio incluyó el propósito masculino de 3 años y 10 meses, los padres sanos. El diagnóstico de PSACH se basó en los datos clínicos, estudios radiográficos y moleculares. Después de aislar el ADN de la sangre periférica, un análisis de secuenciación del exoma total (WES) se realizó primero en el probando, después se realizó secuenciación dirigida en el probando y sus padres como controles saludables.

**Resultados:** Se detectó 1 mutación heterocigota ya reportada; c.2153 G>C (p.Arg718Pro) dentro del exón 18 del gen *COMP* en el probando. Los padres no mostraron la variante.

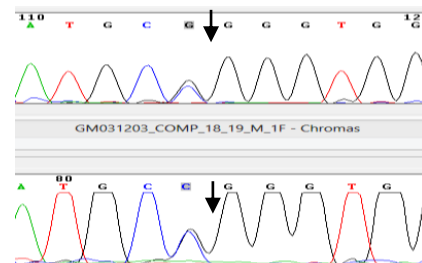


Fig 1. Mutación heterocigota c.2153 G>C (p.Arg718Pro)

**Discusión:** 2 mutaciones previas a nivel de c.2153 G>C se han reportado (p.Arg718Pro y Arg718Trp) dentro del exón 18 del gen *COMP*. Los artículos científicos lo relacionan con el fenotipo de displasia epifisiaria múltiple, datos clínicos observados en nuestro paciente, pero agregado con escoliosis debido a displasia de la columna vertebral, dando una heterogeneidad clínica de pseudocondroplasia, dato observado por primera vez en la literatura.

Aun no queda claro el mecanismo de acción del porque dicha variante se manifiesta en forma clínica diferente.

**Conclusión.** La presencia de esta variante ha sido asociada a displasia epifisiaria múltiple, por primera vez es asociada a pseudocondroplasia. La detección rápida de la mutación mediante WES, permitió establecer un diagnóstico rápido, así como un manejo adecuado, asesorando genéticamente a la familia de forma adecuada.

**Agradecimientos.** A la familia por su colaboración en el estudio.

### Bibliografía

1. - Mabuchi A, *et al.* 2002. Novel types of *COMP* mutations and genotype-phenotype association in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia *Hum Genet.* 112: 84-90.
2. - Kennedy J, Jackson G, Ramsden S *et al.* 2005. *COMP* mutation screening as an aid for the clinical diagnosis and counselling of patients with a suspected diagnosis of pseudoachondroplasia or multiple epiphyseal dysplasia. *European Journal of Human Genetic.* 13: 547-555.
- 3.- Wei- jia Y, Zeng Z, Jin- wei H, Wen- zhen F, Chun W y Zhen- lin Z. 2016. Identification of two novel mutations in the *COMP* gene in six families with pseudoachondroplasia. *Molecular Medicine Reports* 14: 2180-2186.

## ENFERMEDAD DE HUNTINGTON JUVENIL: EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN EL INNN MVS COMO CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL

Leticia Martínez Ruano<sup>1</sup>, Adriana Ochoa Morales<sup>1</sup>, Aurelio Jara Prado<sup>1</sup>, Petra Yescas Gómez<sup>1</sup>,  
David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>

1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS  
[letty2910@yahoo.com.mx](mailto:letty2910@yahoo.com.mx)

Palabras clave: Enfermedad Huntington Juvenil

**Introducción:** La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno genético debidos a una expansión de microsatélites que involucra el trinucleótido CAG que codifica para glutamina. Su prevalencia es variable, aceptándose una media de 9.71 por cada 100,000 habitantes. Aunque generalmente es de inicio en la etapa adulta, entre los 35 a 44, entre el 5 al 10% son casos juveniles (EHJ), de inicio antes de los 20 años de edad, debido, generalmente fenómenos de anticipación (1,2). El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es centro de referencia a nivel nacional para esta enfermedad y cuenta con casi 30 años de experiencia en el diagnóstico molecular de la misma.

**Objetivo:** Describir la proporción de casos de EHJ con diagnóstico molecular confirmado en el propio INNNMVS así como las características de edad de inicio, retraso en el diagnóstico y distribución del número de repetidos CAG.

**Material y Métodos:** Se analizó la base de datos de pacientes referidos como probable EH (N=1782), seleccionando los casos confirmados de EHJ para su descripción.

**Resultados:** Se confirmó EH en el 71% de los pacientes estudiados (n=1265), de éstos, 7% correspondieron a casos de JHD (n=86) con una edad media de inicio de los síntomas de 13 años (DE=5) y edad al diagnóstico confirmatorio de 21 años (DE=10), implicando un retraso diagnóstico promedio de 7.2 años (DE=7). El alelo normal más frecuente fue de 20 repetidos (DE=4) y el anormal de 65 (DE=16), de los cuales 73% (n=63) correspondían a herencia paterna, 20% (n=17) a herencia materna y en el 7% (n=6) no pudo determinarse el origen del alelo mutado.

**Discusión y Conclusiones:** El estudio molecular de la EH confirma el DX clínico en el 71% de los casos, lo que habla de una gran certeza clínica al momento del referirlos al servicio, tanto en las formas típicas como en las formas juveniles. Puede observarse un gran retraso en el diagnóstico de la EHJ, lo que posiblemente refleja un gran desconocimiento de esta presentación de la EH

por parte de los médicos de primer contacto. Aunque la mayoría de los casos de EHJ son de transmisión paterna, lo que puede explicarse por el fenómeno de anticipación, en nuestra casuística la presencia de casos por transmisión materna y casos esporádicos tiene un porcentaje importante, se conoce que el 30 al 50% de la variación en la edad de presentación, presupone que otros factores genéticos y ambientales que determinan el resto de la varianza.

Contar con el resultado molecular permite proporcionar un asesoramiento genético de certeza en enfermedades hereditarias, incluso en casos de presentación atípica como la EHJ.

Desde que el departamento de Genética del INNN inició con el estudio molecular de la EH es un centro de referencia a nivel nacional, tanto para Instituciones públicas como las privadas.

Actualmente se está trabajando en la implementación de nuevas técnicas para el diagnóstico, así como en la difusión y formación de recursos humanos que permitan mejorar el índice de sospecha clínica y ofrecer el diagnóstico definitivo junto con el asesoramiento genético de certeza para implementar las medidas terapéuticas y de sostén necesarias de forma oportuna.

### Bibliografía:

1. Virginia Eatough, et al. 2013. European Journal of Human Genetics 21, 1042–1048
2. Raymund AC Roos. 2010. Roos Orphanet Journal of Rare Diseases 5:40



# RELACIÓN DEL GENOTIPO DE LOS SNPs rs 28525570 de SPTA1, rs4961 DE ADD1 y rs180413334 DE MTHFR CON EL FENOTIPO HEMATOLÓGICO DE PACIENTES MEXICANOS CON MEMBRANOPATÍA

Isis Mariela Herrera-Tirado, Bertha Ibarra-Cortés, Francisco Javier Perea-Díaz.

Centro de Investigación Biomédica de Occidente; Correo electrónico: [isismarbella@hotmail.com](mailto:isismarbella@hotmail.com)

[javier\\_perea\\_diaz@yahoo.com.mx](mailto:javier_perea_diaz@yahoo.com.mx)

Palabras clave: Esferocitosis, Membranopatía, Espectrina

**Introducción.** Las membranopatías son alteraciones hereditarias de la membrana eritrocitaria caracterizadas por: anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia indirecta, reticulocitosis, deformaciones eritrocitarias, disminución en la hemoglobina y el volumen corpuscular medio y aumento de la hemoglobina corpuscular media. Estos padecimientos son causados por variantes en genes que determinan la estructura de los glóbulos rojos y se clasifican como: Esferocitosis, Eliptocitosis y Piroptocitosis hereditaria (1). Dos de los genes implicados son *SPTA1* (Espectrina Alfa) y *ADD1* (Aducina Alfa). La Espectrina Alfa, junto con la Beta, son las proteínas más abundantes en el citoesqueleto del eritrocito. La mutación *SPTA1*-Lely (*Low expression Lyon*) está constituida por dos SNPs en completo desequilibrio de ligamiento, c.5572C>T, rs3737515 y c.6531-12C>T, rs28525570 (2). La Aducina Alfa junto con la Beta, forman un heterodímero que regula las concentraciones citoplasmáticas de Na, Ca, Li, y promueven el acoplamiento de Espectrina y Actina en el citoesqueleto; el SNP c.1378G>T, rs4961, se asocia a hipertensión arterial (3). *MTHFR* codifica para metilentetrahidrofolato reductasa, enzima que participa en el metabolismo de folatos, la variante termolábil c.677C>T, rs180413334, se ha relacionado con elevación de homocisteína y hemólisis (4).

El objetivo de este estudio es asociar los genotipos de los SNPs rs28525570, rs4961 y rs180413334 de los genes *SPTA1*, *ADD1*, y *MTHFR*, con el fenotipo hematológico de pacientes mexicanos con membranopatía.

**Material y Métodos:** Se analizaron 179 muestras de ADN genómico de pacientes mexicanos con sospecha de membranopatía por presentar Tiempo de Lisis en Glicerol Acidificado y/o criohemólisis positiva y/o esferocitos, ovalocitos, eliptocitos en el frotis sanguíneo. Los SNPs se identificaron por PCR alelo específica. Se aplicó la prueba ANOVA simple para una comparación entre los parámetros hematológicos y los genotipos.

**Resultados.** Para el rs28525570 de *SPTA1* se observaron diferencias significativas con GR, Hb y Hto entre los genotipos S/S y S/M; para el rs4961 de *ADD1*, solo el HCM mostró diferencias significativas entre el S/S y el S/M; mientras que para el rs180413334 de *MTHFR* los valores GR, HCM, VCM y RDW-SD fueron diferentes, HCM entre S/S y S/M, GR entre S/S y M/M y VCM y RDW-SD entre S/S vs S/M+M/M. Las frecuencias genotípicas y los resultados de los ANOVAS se muestran

en las tablas 1 y 2 respectivamente (los valores en negritas mostraron diferencias significativas):

**Tabla 1. Número de individuos y frecuencias por genotipo**

Genotipo	rs28525570 <i>SPTA1</i>	rs4961 <i>ADD1</i>	rs180413334 <i>MTHFR</i>
S/S n (%)	129 (72)	105 (59)	63 (35)
S/M n (%)	44(25)	66 (37)	83 (46)
M/M n (%)	6(3)	8 (4)	33 (19)

S: Alelo Silvestre, M: Alelo de menor frecuencia

**Tabla 2. Valores hematológicos y resultado de ANOVA**

Parámetro	S/S	S/M	M/M	I Ref.	p
rs28525570 <i>SPTA1</i>					
GR (10 <sup>12</sup> /L)	<b>4.2</b>	<b>3.6</b>	3.9	4.5-5.1	.004
Hb (g/dL)	<b>11.1</b>	<b>9.7</b>	9.4	12-15.3	.004
Hto (%)	<b>33</b>	<b>29.3</b>	29	37-47	.013
rs4961 <i>ADD1</i>					
HCM (pg/cel)	<b>26.5</b>	<b>29</b>	25.9	27-33.2	.045
rs180413334 <i>MTHFR</i>					
GR (10 <sup>12</sup> /L)	<b>4.2</b>	4	<b>3.6</b>	4.5-5.1	.033
HCM (pg/cel)	<b>25.7</b>	<b>28.3</b>	28.2	27-33.2	.046
VCM (fL)	<b>77</b>	<b>82</b>	<b>85</b>	80-100	.004
RDW-SD (fL)	<b>46</b>	<b>52.5</b>	<b>54</b>	35-55	.021

GR: Glóbulos rojos, Hb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito  
HCM: Hemoglobina corpuscular media, VCM: Volumen corpuscular medio, RDW-SD: Ancho de distribución del tamaño del eritrocito, I Ref.: Intervalo de Referencia, p: Significancia Estadística

**Discusión:** El genotipo S/S del rs180413334 y el rs28525570 favorecen el aumento de GR, este último, además tuvo el mismo efecto sobre Hb y Hto. El genotipo S/S del rs4961 y del rs180413334 favorecen el decremento de HCM. VCM y RDW-SD también son influenciados por el genotipo S/S del rs180413334, disminuyendo sus valores.

**Conclusiones:** Los SNPs estudiados tienen influencia sobre los parámetros de GR, Hb, Hto, HCM, VCM, RDW-SD en pacientes mexicanos con membranopatía hereditaria.

## BIBLIOGRAFIA

- Gallagher PG. 2013. *Pediatr Clin North*. 60(6):1349-62.
- Wilmotte R, Maréchal J, Morlé L, Baklouti F, Philippe N, et al. 1993. *J Clin Invest*. 91(5):2091-6.
- Wang R, Zhong B, Liu Y, Wang C. 2010. *J Appl Genet*. 51(1):87-94.
- Acharya U, Gau JT, Horvath W, Ventura P, Hsueh CT, Carlsen W. 2008. *J Hematol Oncol*. 18;1:26.



## ESTUDIO PILOTO DEL ANÁLISIS MOLECULAR EN LEUCEMIAS DE NOVO.

Nancy Yoselin González Iglesias, Christian Peñafiel Ramos, Karina Villalba Guerrero, Jaime Toral López, Luz María González Huerta.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, UAM Iztapalapa, yosnangi@gmail.com, luzma\_13\_mx@yahoo.com

Palabras clave: RNA, Translocación BCR/ABL, Q30

**Introducción.** La leucemia es el conjunto de enfermedades malignas del tejido hematopoyético, las células normales sufren cambios genéticos provocando una producción clonal de sí misma y se caracterizan por la ausencia de la regulación del proceso de proliferación y apoptosis. El incremento de células anormales es desordenado por lo que las células dañadas toman paulatinamente el lugar de las células sanas dentro de la médula ósea provocando anemia progresiva, sangrado anormal y predisposición a las infecciones, esta evolución sin tratamiento llega a ser fatal. <sup>(1) (2)</sup> Este tipo de enfermedad cuenta con dos grandes clasificaciones de acuerdo al tipo celular que se muta: Linfóide (linfocitos T y B) y Mieloide (eritrocitos, granulocitos, monocitos y megacariocitos) y a su vez estas dos clasificaciones se pueden considerar crónicas o agudas, esto dependiendo al progreso de la enfermedad. <sup>(3)</sup>

Implementación de una técnica molecular de vanguardia en la identificación del arreglo génico más comunes, en leucemias linfoides y mieloides.

**Material.** RNA a partir de 2 ml de sangre periférica anticoagulada con EDTA. Conversión de cDNA, usando RT Buffer, RT Primer, RT Enzima, RNA, H2O DEPC. qPCR: RT Buffer, RT Primer, RT Enzima, RNA, H2O y kit Q30, LF control positivo y negativo.

**Método.** Se obtuvo el RNA de diez pacientes por el método de trizol/cloroformo, la obtención de cDNA y qPCR se realizó con el kit Q30, dicho kit cuenta con 8 mix de la A- H, dando un total de 30 translocaciones.

**Resultados.** Los datos obtenidos después de la qPCR se leyeron en el programa CFX96, y los diez pacientes que se incluyeron en el protocolo tuvieron una óptima amplificación en cuanto al control interno Cy5 (Fig. 1 lado izquierdo) esto demostrando la presencia de RNA. De acuerdo a la tabla de la figura 1 y a la amplificación en FAM (Fig. 2) en un paciente se encontró una translocación entre los genes BCR-ABL1.

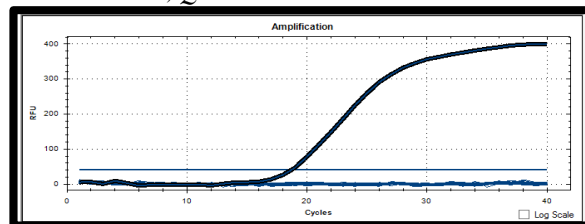


Fig. 2. Paciente con amplificación para FAM.

**Discusión:** Se trabajo con 10 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide y leucemia linfóide, las muestras de ARN se genotificaron cualitativamente para identificar la presencia de 15 arreglos moleculares de cada tipo de leucemia, logrando identificar en un paciente el arreglo BCR/ ABL. Cabe mencionar que los pacientes ya habían recibido quimioterapias. <sup>(4)</sup>

Debido a que este estudio es el comienzo del análisis molecular en leucemias dentro del HGM, solo se realizó en pacientes con tratamiento previo, por lo que se debe realizar con pacientes sin tratamiento alguno.

**Conclusiones.** Se encontró solo una mutación entre todos los pacientes, el paciente con dicha mutación tenía menor tiempo de tratamiento por lo que se sugiere que, la utilización de este ensayo debería ser aplicado en la primera impresión diagnóstica clínica de Leucemia. El análisis con Q30 daría un diagnóstico rápido acerca del tipo de leucemia, siempre que el diagnóstico clínico sea reciente.

**Agradecimientos.** Gracias al Hospital General de México por permitirme realizar este trabajo en sus instalaciones, en especial muchas gracias al departamento de genética molecular.

**Bibliografía.**

- 1.Hurtado, R. Solano, B. Vargas, P. Leucemia para el médico general. Rev. Fac. Med. 2012; 55 (2) 11-25
- 2.González, G. Salmon, S. Querol, N. Jiménez, N. Sell, M. Clinical and epidemiological characteristics of leukemias in a child. MEDISAN. 2011; 15 (12): 1714-1719
- 3.Brooks, D et al. American cancer society. [Internet]. [Consultado 5 Jul 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/>
4. Nickoloff, J. De Haro, L. Wray, J. Hromas, R. Mechanisms of leukemia translocations. COHematol. 2008; 15(\$): 338-345

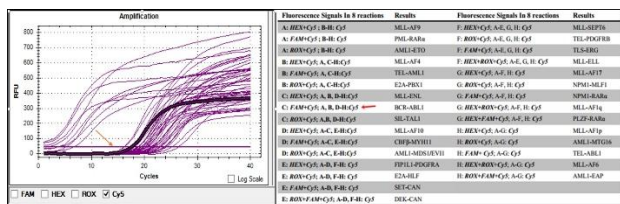


Fig. 1. La presencia de RNA en la qPCR da paso a la amplificación de Cy5.

## CARACTERIZACIÓN DE CNV EN PACIENTES CON CRIPTORQUIDIA AISLADA Y EN PACIENTES CON TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES

Margarita Chávez Saldaña<sup>1</sup>, Daniel Landero Huerta<sup>1,2</sup>, Leda Torres Maldonado<sup>3</sup>, Fabiola García Andrade<sup>1,4</sup>, Emiy Yokoyama Rebollar<sup>3</sup>, Humberto García Ortiz<sup>5</sup>, Lorena Orozco Orozco<sup>5</sup>, Julio Rojas Castañeda<sup>1</sup>, Francisco Jiménez Trejo<sup>1</sup>, Rosa María Vigueras Villaseñor<sup>1</sup>. 1Lab. de Biol de la Reproducción, INP. 2UAM Cuajimalpa, 3Depto. de Investigación en Genética Humana, INP, 4UAM Iztapalapa.5Lab. de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, INMEGEN

[mdoloreschs@gmail.com](mailto:mdoloreschs@gmail.com)

*Palabras clave: Criptorquidia aislada, tumor testicular de células germinales, CNV*

### Introducción

La criptorquidia (CO) o no descenso testicular es un factor que incrementa de 7 a 10 veces más el riesgo a desarrollar tumor testicular de células germinales (TTCG)<sup>1</sup>. Actualmente se desconoce la relación molecular entre ambas entidades<sup>2,3</sup>.

Por lo que en este trabajo nos proponemos identificar variantes en el número de copias (CNV) que se asocien con ambas patologías, para que en un futuro apoyen con la predicción del riesgo de desarrollar TTCG en pacientes con CO.

**Material:** Se incluyeron 66 muestras de varones, clasificadas en 3 grupos: 1) 22 pacientes con diagnóstico de TTCG, 2) 19 pacientes con CO aislada y 3) 25 individuos sanos como control. En todos los casos se realizó la extracción de DNA a partir de sangre periférica, para realizar el análisis de genotipificación mediante el microarreglo SNP 6.0 de Affymetrix, que evalúa más de 900 mil variaciones en el número de copia (CNVs).

### Métodos

El análisis bioinformático de los microarreglos, para la búsqueda de los *loci* asociados se realizó empleando el programa *ChAS 3.1* y posteriormente se verificaron estos resultados en el UCSC y se buscó la clasificación a nivel clínico de estas variantes en el DGV, DECIPHER e ISCA *database*. Por otra parte se utilizó *Plink v.1.07* y los softwares *Eigenstrat*, *Admixture* y lenguaje R, para generar los resultados de componentes principales y ancestría global.

### Resultados

En este estudio se identificaron ganancias cromosómicas, en regiones en común con CNV de CN=3 en pacientes con CO aislada como en pacientes con TTCG, con una proporción mayor al doble de la

frecuencia respecto al grupo control. Es importante resaltar que estas regiones cromosómicas involucradas incluyeron genes relacionados con rutas biológicas asociadas al desarrollo de cáncer, espermatogénesis y embriogénesis Tabla 1.

Tabla 1. *Variación en el número de copias en pacientes con CO y pacientes con TGCT*

CO aislada	TTCG	Control	Región	Genes
9/19	13/22	3/25	1p36.21	<i>TMEM51</i>
12/19	11/22	6/25	9p13.1	<i>SPATA31A1</i>
10/19	14/22	6/25	20p11.22	<i>PAX1</i>
16/19	19/22	11/25	<b>Xq21.31*</b>	<i>PCDH11X</i>

\* Regiones cromosómicas con asociación clínica patogénica

Finalmente al generar los resultados de componentes principales y ancestría global se obtuvo un componente ancestral europeo y nativo.

### Conclusión

Se identificaron ganancias cromosómicas en común en pacientes con CO y con TTCG, ninguna ha sido reportada previamente en asociación a estos padecimientos, por lo tanto estos resultados apoyan la hipótesis de la asociación entre la CO y TTCG.

### Agradecimientos

Este proyecto se realizó con apoyo de CONACyT FOSISS-272641 y Recurso Fiscal INP-01/2016

### Bibliografía

1) C. Kratz; et al: Familial testicular germ cell tumours. *Best Practice and Research Clinical Endocrinol and Metab.*24, 503-513 (2010). 2) M. Greene, et al: Familial testicular germ cell tumors in adults: summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *EndocrRelat Cancer.*17, R109-R121 (2010). 3) G. P. Crockford, et al: Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour susceptibility loci. *Hum Mol Genet.* 15, 443-451 (2006).

## DETECCIÓN MOLECULAR Y FRECUENCIA GENOTÍPICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “CIUDAD SALUD” EN CHIAPAS.

Sergio Domínguez Arrevillaga<sup>1,2</sup>, Alexander López Roblero<sup>1,2</sup>, Eleazar Serrano Guzmán<sup>1,2</sup>, Gisel Aracely Magaña Pinto<sup>1</sup>, Sagrario de J. Villalobos Cinco<sup>2</sup>, Manuel Silva Cantoral<sup>1</sup>, Adalberto Flores Coutiño<sup>1</sup>, Luis Miguel Canseco Ávila<sup>1,2</sup>, Jesús Sepúlveda Delgado<sup>1</sup>, Ma Guadalupe Trujillo Vizuet<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad, “Ciudad Salud”. <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Chiapas, Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV. [usdalexander@hotmail.com](mailto:usdalexander@hotmail.com) [doas67@yahoo.com.mx](mailto:doas67@yahoo.com.mx)

*Palabras clave:* VPH, Genotipos, CACU.

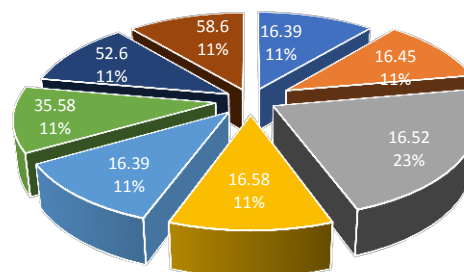
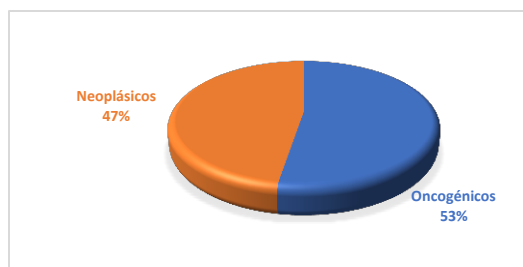
**Introducción.** El virus del papiloma humano (VPH) es el factor más importante para padecer cáncer cervicouterino<sup>1</sup>. Su prevalencia en países con alta incidencia de cáncer cervicouterino varía de 10 a 20%, mientras que en países con baja incidencia es de 5 a 10%. Los genotipos 16 y 18 son los de mayor potencial oncogénico y los 31, 33, 45, 52 y 58 contribuyen con 18.5% de las neoplasias malignas<sup>2</sup>.

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia genotípica del VPH en pacientes que acuden al HRAE-“Ciudad Salud”.

**Material.** StepOne PCR System.

**Métodos.** Se realizó la extracción de ADN de muestras de raspado cervical empleando el kit QUIAamp® DNA BLOOD Mini kit Quiagen. El control de calidad del ADN se realizó mediante la amplificación del gen beta globina. La detección del VPH se llevó a cabo por PCR anidada con oligos universales MY09/11 seguido de GP5+/6+. La tipificación de las muestras se realizó con el Kit de PCR AmpliSens® HPV HCR genotype-titre-FRT para alto riesgo y AmpliSens® HPV 6/11-FRT para bajo riesgo.

**Resultados.** Se colectaron muestras de 62 pacientes con diferentes diagnósticos. El 32% correspondió a CACU, seguido de inflamación y normal con 18%, otros tipos de cáncer 26%, NIC III 7%, NIC I 5% y NIC II 3%. La edad promedio de las pacientes fue de 47.9 años, la menarca de 12.81 años y el inicio de vida sexual promedio fue de 17.5 años. Se detectaron 38 muestras positivas al VPH de un total de 62, lo que representa el 61.3% de la población. Los genotipos oncogénicos se encontraron en un 53% y los neoplásicos en un 47% Figura 1. Identificamos varias coinfecciones virales las cuales se muestran en la figura 2. En ningún caso detectamos tres o más genotipos.



*Figura 2. Frecuencia de coinfección de VPH.*

**Discusión.** La prevalencia del VPH varía de acuerdo a la técnica de diagnóstico empleada, el tipo de muestra, así como a la población seleccionada. Por otra parte, la distribución genotípica es el resultado de características étnico-geográfico. Tapachula, es una ciudad frontera con Centroamérica, lo que abre más la puerta para el ingreso de genotipos no reportados. En este trabajo el genotipo 16 fue el más frecuente lo que concuerda con varios autores en población mexicana<sup>3</sup>.

**Conclusiones.** La prevalencia del VPH en pacientes que acuden al HRAE Ciudad Salud es de 61.3%. El genotipo más frecuente fue el 16 (50%). Se encontraron 10 genotipos de alto riesgo y 2 de bajo riesgo. Se detectaron 8 coinfecciones, dos de ellas son entre genotipos de bajo riesgo y alto riesgo.

**Agradecimientos.** Al Departamento de Gineco-oncología del HRAE Ciudad Salud, por proporcionar las muestras.

**Bibliografía.**

- Bernard E, Pons-Salort M, Favre M, Heard I, et al. 2013. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis.* 13:373.
- Ciapponi A, Bardach A, Glujowsky D, Gibbons L, Picconi MA. 2011. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 6(10):35-40.
- Ortega L, Aguilar A, Rojas A, Barrón B, Vallejo V, Medina M, ET AL. 2016. *Int J Health Sci.* 10:328-338 Human papilloma virus genotypes in women from Nayarit, Mexico, with squamous intraepithelial lesions and cervical cancer.

## IDENTIFICACIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL DE *CHEK2* EN MUJERES MEXICANAS CON PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A CÁNCER DE MAMA.

(1)Leonardo Flores-Lagunes, (1)Karol Carrillo-Sánchez, (1)Carolina Molina-Garay, (1)Marco Jiménez-Olivares, (2)David Cervantes-Barragán, (3)Dione Aguilar-yMendez, (4)Natalia Flores-Estrada, (5)Ernesto Sánchez-Forgach, (6)Lenny Gallardo-Alvarado, (5)Miguel Angel Ulloa-Miranda, (7)Patricia Alanis-López, (1 )Carmen Alaez-Versón.

Instituciones: (1)Lab. de Diagnóstico Genómico, INMEGEN. (2)Dpto. de Genética Hospital Central Sur, PEMEX. (3) Hosp. “Zambrano Hellion”, Nuevo León. (4) CM Dalinde. (5) Mastológica Lomas. (6) Centro Oncológico-Hospital HMG. (7) HGO No. 3, CMN La Raza.

*Palabras clave: CHEK2, cáncer de mama, mutaciones germinales.*

**Introducción:** *CHEK2* codifica para una cinasa de serina/treonina que participa en la regulación de ciclo celular y en la reparación del DNA. Las variantes de pérdida de función confieren riesgo moderado para cáncer de mama y ocasionan el síndrome de Li-Fraumeni like 2. En múltiples poblaciones se han identificado ciertos alelos recurrentemente (p. ej.: c.1100delC, Ile57Thr). El espectro mutacional de *CHEK2* en mujeres mexicanas con cáncer de mama (CM) y riesgo genético es desconocido. En este trabajo nos propusimos establecer el perfil mutacional de *CHEK2* en 185 mujeres con cáncer de mama inicio temprano (CMIT) o agregación familiar (AF).

**Material y métodos:** Se estudiaron 185 mujeres mestizas mexicanas, diagnosticadas con CMIT o CM y AF. Las participantes recibieron asesoramiento genético pre y post-estudio molecular y un reporte escrito con interpretación clínica. El DNA se obtuvo de sangre periférica. Se analizaron exones y regiones de empalme de 94 genes mediante secuenciación masiva. El análisis bioinformático se realizó en la plataforma Sophia Genetics DDM®. Las variantes se clasificaron de acuerdo a su patogenicidad según las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica.

**Resultados:** El 2.1% (4/186) de los casos tuvieron variantes deletéreas (patogénicas y probablemente patogénicas) en *CHEK2*, es el segundo gen en importancia después de *BRCA1* y *BRCA2*. Se identificaron 3 variantes deletéreas diferentes (Tabla 1).

Interesantemente el 3.8% (7/186) de los pacientes tuvieron una variante de significado clínico incierto en este gen (VUS). Estas fueron: dos cambios de aminoácido (VUS1 y VUS2) y una variante intrónica (VUS3). La VUS1 fue identificada en 5 casos índice con CMIT, no relacionados entre sí. Siete de 9 predictores sugieren que es deletérea originando cambios estructurales o funcionales en la proteína, que posiblemente afectan la dimerización o la actividad enzimática. La frecuencia alélica en ExAC es de 0.0345 %, y está presente exclusivamente de población latina. La VUS2 fue

identificada únicamente en un caso, los predictores *in silico* son contradictorios en cuanto a su efecto estructural y funcional. Su frecuencia alélica es muy baja (0.0391 %). La VUS3 es intrónica, está ausente en bases de datos poblacionales como genomAD (exomas y genomas). El análisis *in silico* predice que probablemente afecta el procesamiento del RNA mediante la creación de un nuevo sitio aceptor (+53.64%). El uso de este sitio origina la ganancia de 3 nucleótidos en el exón.

Tabla 1. Variantes deletéreas identificadas en *CHEK2*

Variante genética	Variante proteica	Clasificación clínica
#c.478A>G	p.(Arg160Gly)	Probablemente Patogénica
c.758_761delCAGT	p.(Ser210Phefs*6)	Probablemente Patogénica
c.745_746delGT	p.(Val249Argfs*2)	Probablemente Patogénica

#c.478A>G fue identificada en dos casos

**Conclusión:** *CHEK2* explica la predisposición en el 2% de los casos analizados en este estudio, por lo que constituye el segundo gene en importancia para la susceptibilidad en población mexicana. La VUS1 se identificó en 5 casos índices con CMIT, esta variante es de baja frecuencia poblacional y requiere estudios adicionales para su reclasificación. La variante c.1100delC no fue identificada en nuestra serie de pacientes. La contribución de *CHEK2* pudiera ser mayor si la VUS1 fuera reclasificada en un futuro como patogénica. La identificación de variantes genéticas deletéreas en genes de susceptibilidad a cáncer es fundamental en el manejo actual de los pacientes con cáncer ya que permite establecer medidas de vigilancia y prevención.

### Bibliografía.

Desrichard A, et al. Breast Cancer Res. 2011;13(6):R119.  
Grafeco, R, et al. Breast Cancer Res. 2016 160(3):393-410.  
Dominguez-Valentin M et al. Fam Cancer. 2018;17(1):141-153.



## DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES MEXICANOS CON LESIONES EN MUCOSAS

Aizpuru-Akel V. Edna<sup>1,2</sup>, Tirado-Torres Iris Gisell<sup>1,2</sup>, Rueda-Loaiza Alejandro<sup>3</sup>, Kume-Omine Masao<sup>3</sup>, Melo-Nava Brenda M.<sup>2</sup>

1Genética, Hospital Ángeles Pedregal. 2Laboratorios Clinigen SA de CV. 3Hospital Ángeles Pedregal.

E-mail: [ednaaizpuru@gmail.com](mailto:ednaaizpuru@gmail.com); [brenmelo@ciencias.unam.mx](mailto:brenmelo@ciencias.unam.mx)

Palabras clave: ADN, VPH, cáncer

**Introducción.** Las infecciones por el papiloma virus humano (VPH) pueden causar lesiones anogenitales y orales, tanto en adultos como en personas jóvenes. Así mismo, las lesiones por VPH son un factor importante en el desarrollo de cáncer (1, 2). Los VPH son virus de DNA que pertenecen a la familia *Papillomaviridae* con 39 géneros y más de 200 tipos que pueden infectar tejidos cutáneos y mucosos (3, 4). La genotipificación de VPH de las lesiones y tejidos circundantes es importante porque cada tipo de VPH tiene un potencial oncogénico diferente (3, 4) para su pronóstico clínico. La amplificación del DNA del VPH por PCR con el uso de oligonucleótidos consenso que se derivan de la secuencia del gen L1 ha sido una herramienta ampliamente utilizada en el genotipado (5, 6).

El **objetivo** del estudio fue identificar y evaluar la prevalencia de los tipos de VPH obtenidos por biopsia o citología ano-genital y fibroscopia naso-oro-faríngea mediante la técnica de PCR seguida de la secuenciación.

**Material y métodos.** Este proyecto de investigación fue aprobado por la Comisión Científica y de Ética del HAP. Se realizó un estudio descriptivo, transversal y prospectivo, efectuado en 1063 pacientes (684 mujeres y 379 hombres). La detección de VPH se realizó con los oligos universales para el gen L1: MY09/MY11, GP5+/6+, L1C1/C2 y FAP 59/64 como se ha descrito (5, 6) y se realizó la posterior secuenciación de los fragmentos amplificados.

**Resultados.** Se analizaron 1063 muestras en total: 684 de origen femenino y 379 masculino. De acuerdo a la región anatómica: 675 fueron tomadas del aparato genital femenino, 338 del aparato genitourinario masculino y 50 de la región orofaríngea. El 86% (585/684) de las muestras de origen femenino provenían del cérvix, el 10% de vulva (67/684), el 3% vagina (21/684), el 1% de la orofaringe (9/684) y el 0.3% fue perianal (2/684). El rango de edad en mujeres fue de 6 a los 71 años de edad. La moda de la edad de las mujeres fue de 27 años. El 42% (159/379) de las muestras de origen masculino provenían del pene, 35% (132/379) de la uretra, 11% (41/379) de la nasofaringe, orofaringe y laringe, el 4% (14/379) perianal y el 9% (33/379) de origen cutáneo (piel, pubis, ingle y muslo). El rango de edad en hombres fue de 18 a los 89 años de edad. La moda de edad en hombres fue de 28 años.

Se detectó la presencia de VPH en 93% (915/989) de los pacientes que por primera vez se realizaron la tipificación. En mujeres fue el 96% (605/630) y en hombres el 86% (310/359). El 27% (286/1063) de los pacientes no presentaron lesión asociada a la infección: 24% (166/684) mujeres y el 32% (120/379) de los hombres. El 67% (191/286) de los pacientes que no presentaron lesión fueron positivos al VPH. Las mujeres positivas fueron el 72% (102/166) y los hombres el 59% (71/120).

El par de oligos FAP59/64 presentó una mejor amplificación del DNA viral con el 58% (612/1063) en comparación con L1C1/L1C2-54% (579/1063), MY9/11-53% (558/1063) y GP-17% (178/1063). Se identificaron 21 tipos de alto y posible alto riesgo y 28 tipos de bajo riesgo oncogénico. La prevalencia de virus AR-VPH fueron más frecuentes en mujeres con el 60% (366/613). En hombres se observó una mayor prevalencia de BR-VPH con el 81% (256/313).

**Discusión.** Evaluamos la amplificación del DNA del VPH mediante los oligos consenso en muestras de diferente origen anatómico y se observó una amplia gama de detección con la combinación de los oligos utilizados. La prevalencia del estudio en mujeres fue del 90% (613/684; 95% CI, 87-92%), existe una relación significativa entre la prevalencia y la edad ( $P < 0.05$ , Pearson). La prevalencia más alta fue de los 16 a 20 años en mujeres con 97% (36/37, 95% CI, 92-102, CI). La prevalencia del estudio en hombres fue del 83% (313/379, 95% CI, 79-86%), en los hombres también existe una relación significativa entre la prevalencia y la edad ( $P < 0.0001$ , Pearson). La prevalencia más alta fue de los 41 a 45 años en hombres con 89% (48/54, 95% CI, 81-97).

**Conclusiones.** La detección del virus se incrementa al utilizar las diferentes parejas de oligonucleótidos que reconocen la región L1. En nuestra población el tipo viral de alto riesgo oncogénico más prevalente fue el 16 y el tipo viral de bajo riesgo oncogénico fue el 6.

### Bibliografía.

1. Moscicki A, et al. 2012. Vaccine; 30(Suppl 5):F24-33.
2. Peralta-Rodríguez R, et al. 2012. InfectAgentCancer; 7: 34.
3. Muñoz N, et al., 2003. N Engl J Med; 348:518-527.
4. Bernam H, et al. 2010. Virology; 401(1):70-9.
5. Manos M, et al. 1989. CancerCells; 7: 209-214
6. Yoshikawa et al. 1991. CancerScience; 82: 524-531

## NIVEL DE EXPRESIÓN DE LOS GENES BIRC5, CAV-1, ALDH2 Y FN1 EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y SU RELACIÓN CON LA SOBREVIDA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

María Zapata, Pablo Ruiz, Karina Espino, Francisco Lopez, Jorge Haro, Tania González

[lupis.z.mz@gmail.com](mailto:lupis.z.mz@gmail.com) [pabloruiz@uadec.edu.mx](mailto:pabloruiz@uadec.edu.mx)

*Palabras clave: cáncer de mama, respuesta a tratamiento, expresión génica.*

**Introducción.** Los avances en el área molecular han permitido identificar patrones de expresión en genes ligados a diversos eventos en el cáncer de mama (CM), tales como, respuesta a tratamiento, supervivencia, tiempo libre de enfermedad, recaída y metástasis (1). Entre los genes que han sido implicados en pobre pronóstico, metástasis y supervivencia, se encuentran BIRC5, CAV1, ALDH2 y FN1, genes relacionados con el ciclo celular, la apoptosis, adhesión y migración celular (2,3).

**Material.** Se cuantificó el nivel de expresión de BIRC5, CAV1, ALDH2 y FN1 en tejido tumoral y no tumoral de 65 mujeres con CM. Utilizando PCR en tiempo real (qPCR) (Sondas taqman, Applied BiosystemS ID).

**Métodos.** Se seleccionaron casos incidentes del departamento de Gine-oncología de los hospitales participantes, que cumplieron los criterios de inclusión hasta completar 65 muestras. Se extrajo mediante biopsia o cirugía una muestra de tejido tumoral y una de tejido no tumoral. Las muestras fueron procesadas para extraer el RNA (E.Z.N.A. Total RNA Kit II, Omega) siguiendo las especificaciones del fabricante. El RNA extraído se almacenó a -20°C. Se realizó la cuantificación de la expresión génica por medio de qPCR.

**Resultados.** La expresión génica de los tejidos tumorales y sanos fue analizada mediante el valor de CT. Las diferencias de expresión fueron calculadas mediante la prueba U de MannWhitney (tabla 1).

Tabla 1. **Calculo de la media del fold change de los genes BIRC5, CAV-1, ALDH2 y FN1.**

Genes	Tejido sano (FC)	Tejido tumoral(FC)	p-value
<b>BIRC5</b>	1.52	2.55	p>.05
<b>CAV-1</b>	3.35	.708	p<.0001
<b>ALDH2</b>	3.48	.45	p<.0001
<b>FN1</b>	6.23	22.74	p<.05

Posteriormente se realizó análisis bivariado, ajustando la expresión de cada uno de los genes con cada una de las variables, clínicas, sociodemográficas y ginecológicas. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la expresión de ALDH2 en tejido tumoral de las mujeres que tenía diabetes en comparación con las que no tenían. Además, se observaron diferencias estadísticas significativas en la expresión de los genes ALDH2 y FN1 entre las mujeres que padecían obesidad contra las que tenían un IMC normal. En el análisis bivariado se observó que había una asociación positiva entre la expresión del gen FN1 y el nivel de triglicéridos ( $\beta = 3.88$  p < 0.0001). También fue encontrada una asociación positiva entre la expresión del gen CAV-1 y el tiempo de lactancia ( $\beta = 9.99$  p < 0.05). FN1 y CAV-1 en tejido tumoral, presentaron un mayor número de decesos que aquellas que tenían expresión normal (p = 0.0519).

**Conclusión.** Los genes ALDH, FN1 y CAV1 mostraron un patrón de expresión diferencial en el tejido tumoral en comparación con el tejido normal de las pacientes incluidas en el estudio. Aunque las diferencias en la expresión de BIRC5 en tejido tumoral y normal no fueron estadísticamente significativas, es probable que esto cambie con el incremento del tamaño de la muestra. Estos patrones diferenciales entre tejido tumoral con variables clínicas como obesidad y diabetes podrían ser útiles para establecer pronóstico en pacientes con CM.

### Bibliografía.

1. Eroles P., Bosch A., Pérez A., Lluch A. Molecular biology in breast cancer. 2012. Cancer Treat Rev. 38:698-707.
2. Stehelin D. Oncogenes and Cancer. 1995. Science. 267:1408-1409.
3. GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search [Internet]. [cited 68 2017 Nov 12]. Available from: <http://www.genecards.org/>



## FRECUENCIA DE LAS VARIANTES rs11551373 Y rs1800720 DEL GEN *TSC2* EN PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA

Christian Octavio González-Villaseñor<sup>1</sup>, Karen Covarrubias-Ramírez<sup>2</sup>, Angélica Ramírez-Guerrero<sup>2</sup>, Carlos Alvizo-Rodríguez<sup>1</sup>, Jesús Arturo Hernández-Sandoval<sup>1</sup>, Helen H. F. Ramírez-Plascencia<sup>1</sup>, Melva Gutierrez-Angulo<sup>1</sup>, María de la Luz, Ayala-Madriral<sup>1</sup>, Jorge Peregrina-Sandoval<sup>3</sup>, José Miguel Moreno-Ortiz<sup>1</sup>, Nelly Macías-Gómez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, UDG. <sup>2</sup>Centro Universitario del Sur, UDG. <sup>3</sup>Centro Universitario de Ciencia Biológicas y Agropecuarias

[xtn01@hotmail.com](mailto:xtn01@hotmail.com); [nelly.macias@cusur.udg.mx](mailto:nelly.macias@cusur.udg.mx)

Palabras clave: *TSC2*, rs11551373, rs1800720, cáncer de mama

**Introducción.** El gen *TSC2* está localizado en el cromosoma 16p13.3, está constituido por 41 exones y codifica para la proteína tuberina, que junto con la proteína hamartina (*TSC1*) forma el complejo TSC1-TSC2, el cual es fundamental en la vía de señalización PI3K regulando síntesis, crecimiento y proliferación celular. Diversas variantes en *TSC2* han sido asociadas con linfangiomiomatosis y angiomiolipomas renales y hepáticos, quistes renales, y recientemente con algunos tipos de cáncer<sup>2</sup>. Por lo que el objetivo del presente trabajo se centró en describir las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes rs11551373 (c.3915G>A) y rs1800720 (c.482-3C>T) del gen *TSC2* en pacientes mexicanas con cáncer de mama.

**Material.** Se analizaron 75 muestras de ADN extraído de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la toma de muestra.

**Métodos.** La extracción de ADN se realizó por el método de Miller et al. (1998) combinado con un micrométodo (Gustincich et al. 1991). La identificación de las variantes se realizó por PCR-RFLPs. Para la variante rs11551373 se utilizó la enzima de restricción *HpaII*, la cual reconoce el alelo G ancestral. Para rs1800720 se utilizó la enzima *BseYI*, la cual reconoce el alelo C ancestral. Todos los fragmentos se visualizaron en geles de poliacrilamida al 6% teñidos con nitrato de plata. El análisis de frecuencias se realizó por conteo.

**Resultados.** Las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes rs11551373 y rs1800720 del gen *TSC2* en pacientes con cáncer de mama se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Frecuencia alélica y genotípica de las variantes rs11551373 y rs1800720 del gen <i>TSC2</i> en pacientes con cáncer de mama					
rs11551373	N	%	rs1800720	N	%
GG	61	92.4	CC	69	92
GA	0	0	CT	2	2.7
AA	5	7.6	TT	4	5.3
G	122	92	C	140	93
A	10	8	T	10	7

**Discusión.** Las variantes rs11551373 y rs1800720 del gen *TSC2* ya han sido descritas en la base de datos de COSMIC<sup>3</sup>. La variante rs11551373 (COSM5190008) se encontró en tejido tumoral de una paciente de 52 años con adenocarcinoma de colon, mientras que el rs1800720 (COSM5020194) se reportó en dos pacientes con hemangioblastoma. Aunque la frecuencia del alelo menor (MAF) de las variantes rs11551373 y rs1800720 en la base de datos de SNP<sup>4</sup> cercano al 2%, en este estudio se encontró una MAF del 8% y 7%, respectivamente, pero en pacientes con cáncer de mama, lo que sugiere una posible relación con el desarrollo del cáncer. Aunque para estas variantes se ha descrito un efecto benigno en las bases de datos, no se ha reportado un análisis funcional, por lo que no se descarta su relación con cáncer.

**Conclusiones.** Las frecuencias de las variantes rs11551373 y rs1800720 del gen *TSC2* en cáncer de mama son mayores a las reportadas en las bases de datos por lo que será necesario realizar estudios de asociación y funcionales para conocer el impacto que tienen en el desarrollo del cáncer.

**Agradecimientos.** PROINPEP 2018 y Josselyn Jiménez García, estudiante de biología.

### Bibliografía.

- Menon S, Dibble CC, Talbott G, Hoxhaj G, Valvezan AJ, Takahashi H, et al. Spatial Control of the TSC Complex Integrates Insulin and Nutrient Regulation of mTORC1 at the Lysosome. *Cell*. 2014;156(4):771–85.
- Glasgow CG, Steagall WK, Taveira-Dasilva A, Pacheco-Rodriguez G, Cai X, El-Chemaly S, et al. Lymphangiomiomatosis (LAM): Molecular insights lead to targeted therapies. *Respiratory Medicine*. 2010;104:S45–S58.
- COSMIC - Catalogue of Somatic Mutations in Cancer [Internet]. [cancer.sanger.ac.uk](http://cancer.sanger.ac.uk). 2018 [revisado 09 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://cancer.sanger.ac.uk/>
- Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001 Jan 1;29(1):308–11.

## ANÁLISIS DE VARIACIÓN SOMÁTICA INTRAINDIVIDUAL EN EL SNV rs41115 DEL GEN APC EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO

Helen Ramírez Plascencia<sup>1\*</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1,2</sup>, María Teresa Magaña Torres<sup>4</sup>, Víctor Maciel<sup>5</sup>, José Miguel Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Jorge Peregrina Sandoval<sup>3</sup>, Rosario Hernández Ramírez<sup>1</sup>, Beatriz Flores López<sup>1</sup>, \*\*María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana e Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera” CUCS, <sup>2</sup>CUALTOS, <sup>3</sup>CUCBA, Universidad de Guadalajara, <sup>4</sup>CIBO, IMSS, <sup>5</sup>Hospital Civil de Guadalajara-JIM, Jalisco, México.  
\*\*luz.ayala@academicos.udg.mx \*helen.ramirez@alumnos.udg.mx

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, Variación somática intraindividual.

**Introducción:** La diferencia genética que existe entre los tejidos de un mismo individuo llamada variación somática intraindividual, ha sido pobremente descrita. Sin embargo, cada vez es más la evidencia de que éste tipo de variación influye en diferencias de expresión génica entre tejidos y puede ser asociado con enfermedades complejas como el cáncer (1). El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública mundial, en 2012 se consideró el cuarto tipo de tumor más frecuente en México (2). Aproximadamente el 75% de los casos de CCR son esporádicos, su desarrollo es heterogéneo e inicia por la suma de factores genéticos, epigenéticos y ambientales, lo que contribuye en la complejidad de esta patología. El SNV rs41115 (c.4479G>A), es un cambio sinónimo (p.Thr1493Thr) que se localiza en el exón 15, principal región *hotspot* del gen APC (dbSNP-NCBI, 2018).

**Objetivo:** Analizar la variación somática intraindividual en relación al SNV rs41115 en sangre periférica, tejido sano adyacente al tumor y tejido tumoral de pacientes mexicanos con CCR esporádico.

**Material:** Se analizaron 50 pacientes con CCR esporádico sin tratamiento de quimioterapia o radioterapia, quienes firmaron una carta de consentimiento informado para participar en el estudio. De cada paciente se tomó tejido tumoral, tejido normal adyacente al tumor y sangre periférica.

**Métodos:** Se extrajo ADNg de cada tejido y se cuantificó por espectrofotometría. Se analizó la variación somática del SNV rs41115 entre los tejidos por secuenciación capilar Sanger.

**Resultados:** Se encontró variación somática intraindividual para el rs41115 en 8/50 pacientes con CCR. Cinco pacientes mostraron variación exclusiva en tejido tumoral y tres en sangre periférica (tabla 1).

**Tabla 1. Pacientes que presentaron variación somática intraindividual de SNV rs41115 (c.4479G>A).**

Paciente	Sangre periférica	Tejido sano	Tejido tumoral
1	GG	GG	AA
2	GG	GG	AG
3	AG	AG	GG
4	AG	AG	GG
5	AG	AG	AA
6	AG	AA	AA
7	AA	AG	AG
8	AG	AA	AA

**Discusión:** La variación somática intraindividual se presentó principalmente como cambios propios del tumor, concordante con lo descrito por Rai *et al.* (3) en pacientes indios con CCR, los autores encontraron variación de 20.65% y 54.19% entre tejido sano y tejido tumoral en las variantes c.677C>T y c.1298A>C del gen *MTHFR*. El hallazgo de variación entre sangre periférica y tejido colorrectal en 3 pacientes, puede ser por alteración temprana en uno de estos tejidos con origen embrionario diferente, como reporta O’Huallachain *et al.* (4) en estudios de autopsias.

**Conclusión:** La variación somática intraindividual para el SNP rs41115 G>A se presentó en el 16% de los pacientes con CCR esporádico.

**Agradecimientos:** A los pacientes por su contribución con esta investigación.

**Bibliografía:** 1.The GTEx Consortium. (2015). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science* 8; 348(6235):648-60.

2. Ferlay, J., *et al.* (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan 2012. 1; 136(5):359-86.

3. Rai PS., *et al.* (2014). Intraindividual somatic variations in *MTHFR* gene polymorphisms in relation to colon cancer. *Pharmacogenomics*; 15(3):349-59.

4. O’Huallachain, *et al.* (2012). Extensive genetic variation in somatic human tissues. *Proc Natl Acad.*30; 109(44):18018-23.

## INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES EN PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 50 AÑOS CON CÁNCER COLORECTAL ESPORÁDICO

Jesús Arturo Hernández Sandoval<sup>1</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1,2</sup>, Teresa Magaña Torres<sup>3</sup>, José Miguel Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Jorge Peregrina Sandoval<sup>4</sup>, Carlos Alvizo Rodríguez<sup>1</sup>, Christian O. González Villaseñor<sup>1</sup>, Manuel Centeno Flores<sup>5</sup>, Jesús Valenzuela<sup>5</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Genética Humana y Doctorado en Genética Humana, <sup>2</sup>CUALTOS, Universidad de Guadalajara, <sup>3</sup>CIBO, IMSS, <sup>4</sup>CUCBA-Universidad de Guadalajara, <sup>5</sup>Hospital Civil de Guadalajara. qfb\_arturohernandez@hotmail.com, luz.ayala@academicos.udg.mx

*Palabras clave:* Cáncer colorrectal, Inestabilidad de microsatélites

**Introducción.** El cáncer colorrectal (CCR) es el cuarto cáncer más común en México, con una incidencia del 5.8% (1). En promedio se presenta a los 60-65 años, sin embargo, en las últimas dos décadas la incidencia ha disminuido cerca del 30% en hispanos mayores de 50 años y ha aumentado cerca del 50% en los menores de 50 años (2). La inestabilidad de microsatélites (MSI) es la evidencia de mutaciones en genes del sistema *mismatch repair*. Los pacientes con estadio temprano de CCR y alta MSI tienen un mejor pronóstico que los pacientes con estabilidad de microsatélites encontrada en cualquier estadio CCR (3).

**Objetivo del trabajo.** Comparar la frecuencia de inestabilidad de microsatélites entre pacientes con CCR menores y mayores de 50 años.

**Material.** Los pacientes diagnosticados con CCR esporádico fueron captados en Hospital Civil de Guadalajara "Juan. I. Menchaca" previo a tratamiento de quimioterapia o radioterapia y posterior a firma de consentimiento informado. Diecisiete pacientes fueron menores de 50 años y 44 mayores de 50 años. De cada paciente se obtuvo tejido tumoral y tejido sano adyacente al tumor.

**Métodos.** Posterior a extracción de DNA, la MSI se identificó mediante el uso de kit *Type-it® Microsatellite PCR* de Qiagen, iniciadores para PCR multiplex de 5 marcadores validados (Bat-26, Bat-25, NR-27, NR-24, NR-21) y geles de poliacrilamida al 8% (29:1). El tejido sano adyacente al tumor se utilizó como referencia. La interpretación fue a) Estabilidad de microsatélites (MSS, ningún marcador con variación), b) MSI-baja (un marcador con variación), c) MSI-alta (dos o más marcadores con variación) (4). La prueba Exacta de Fisher con el software GraphPad, se usó para comparar las frecuencias entre los pacientes menores y mayores de 50 años y entre resultados de este estudio con otros reportes.

**Resultados.** La figura 1 muestra la frecuencia de inestabilidad de microsatélites por grupo de estudio. Al comparar las frecuencias de MSS, MSI-baja y MSI-alta en ambos grupos no se encontró diferencia significativa ( $p=0.06$ ,  $p=0.30$  y  $p=0.69$ , respectivamente), ni en la comparación de MSI total entre grupos (17.6% en <50 años vs. 13.7% en >50 años,  $p=0.7$ ).

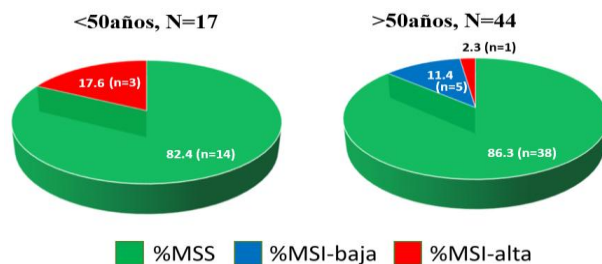


Fig.1. Frecuencia de inestabilidad de microsatélites en pacientes con CCR esporádico menores y mayores de 50 años

**Discusión:** La MSI es un componente clave para la patogénesis del CCR, especialmente la MSI-alta, como lo describieron Bupathi y Wu en 2016 (3). Los reportes de literatura refieren frecuencias de MSI-alta entre 9.85% y 29.3% en pacientes <50 años con CCR esporádico, mientras que los pacientes >50 años presentan frecuencias de 2.4% a 6.8%. En la comparación estadística, estas frecuencias no tuvieron diferencia con los resultados de este estudio ( $p>0.05$ ).

**Conclusiones.** Las frecuencias de MSI no mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, ni en la comparación de los resultados de MSI-alta con reportes de la literatura.

**Agradecimientos.** Apoyo del Programa PROINPEP 2018 UdeG para JAHS y COGV.

### Bibliografía.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* 2015. *Int J Cancer* 136: E359-E386.
2. Gráficas revisadas para incidencia de CCR en hispanos <https://statecancerprofiles.cancer.gov/historicaltrend/index.php>.
3. Bupathi M, Wu C. (2016). Biomarkers for immune therapy in colorectal cancer: mismatch-repair deficiency and others. *J Gastrointest Oncol*,7(5):713-720.
4. Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, Boland CR. (2010). An Optimized Pentaplex PCR for Detecting DNA Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancers. *Plos One*, 5:e9393.

## IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES EN EL GEN *CDHI* EN TUMORES GÁSTRICOS DE TIPO DIFUSO

Azaria García Ruvalcaba<sup>1,2</sup>, María Teresa Magaña Torres<sup>1</sup>, Josefina Yoaly Sánchez López<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Sierra Mojada 800 Col. Independencia, CP 44340. Guadalajara, Jalisco, México. <sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950 Col. Independencia, CP44340. Guadalajara, Jalisco, México.

[ing.azariagr@gmail.com](mailto:ing.azariagr@gmail.com); [yosalol1795@yahoo.com](mailto:yosalol1795@yahoo.com)

*Palabras clave: Cáncer gástrico, Mutaciones, CDHI, Secuenciación Sanger.*

**Introducción.** El gen *CDHI* codifica para la proteína E-cadherina, molécula de adhesión celular que tiene un papel esencial en el mantenimiento de la estructura y función normal de los tejidos epiteliales. Se localiza en el cromosoma 16q22.1 y comprende 16 exones (1). Mutaciones en este gen son consideradas como la alteración somática más frecuente en el cáncer gástrico difuso (CGD) (2). El CGD representa aproximadamente el 30% de los cánceres gástricos, se caracteriza por la transición epitelial a mesenquimal que presenta el peor pronóstico clínico (3).

**Material.** Se analizaron muestras de tejido tumoral incluidos en bloque de parafina de 45 pacientes con diagnóstico histopatológico de CGD.

**Métodos.** Para la identificación de las variantes, se realizó una PCR con iniciadores específicos para los 16 exones del gen *CDHI* y la región promotora, seguida de secuenciación Sanger. Se utilizó el kit *Big dye terminator V3.1* de *Applied Biosystems* y el equipo ABI PRISM 310.

**Resultados.** En el intrón 1 se identificó la variante ya reportada rs3743674 con significado clínico benigno reportado por ClinVar.

En el exón 13 se identificaron dos variantes, previamente reportadas. La primera de ellas rs1801552 (A692A) corresponde a una mutación silenciosa con significado clínico benigno (ClinVar). La segunda corresponde a rs33964119 N751N mutación silenciosa con significado clínico benigno (ClinVar)

Se han identificado tres variantes en el exón 14. Una de ellas previamente reportada rs33964119 (N751N) corresponde a una mutación silenciosa con efecto neutral (ClinVar). Las otras 2 variantes no han sido previamente reportadas, c.2250C>T (D750D) observada en estado heterocigoto en 2 muestras y c.2259T>C (Y753Y) observada en estado heterocigoto en 1 muestra.

**Conclusiones.** Las alteraciones somáticas estructurales en el gen *CDHI* han sido fuertemente relacionadas con CG, siendo las mutaciones y la metilación las más comúnmente reportadas.

Las variantes identificadas no alteran directamente la secuencia de aminoácidos de la proteína E-cadherina ya que se trata de variantes silenciosas que dan lugar a codones sinónimos, sin embargo, podrían tener un influencia en el *splicing* o en la estabilidad del RNA mensajero.

**Agradecimientos.** Al Fondo de Investigación en Salud por el financiamiento recibido (FIS/IMSS/PROT/G13/1189) y al CONACYT (Ciencia Básica 2013-1-222972).

### Bibliografía

1. Liu X., Chu KM. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:637308. doi: 10.1155/2014/637308.
2. Ramos-de la Medina A., More H., Medina-Franco H., Humar B., Gamboa A., Ortiz LJ., Donohue JH., Guilford P. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at *CDH1* promoter region in familial gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Jan;98(1):36-41.
3. Ge S, Xia X, Ding C, Zhen B, Zhou Q, et al. A proteomic landscape of diffuse-type gastric cancer. *Nat Commun.* 2018 Mar 8;9(1):1012. doi: 10.1038/s41467-018-03121-2.

## POLIMORFISMOS EN LAS SUBUNIDADES DE LA GLUTAMATO CISTEÍNA LIGASA (GCL) Y LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA

José Carlos Chávez-Navarro, Ana Laura Martínez-Calderón, Ariadna González-Martínez, Julio Alfredo Ortiz-Ramírez, Emilio Joaquín Córdova-Alarcón

Instituto Nacional de Medicina Genómica, [carlosbrlsq@ciencias.unam.mx](mailto:carlosbrlsq@ciencias.unam.mx), [ecordova@inmegen.gob.mx](mailto:ecordova@inmegen.gob.mx)

*Palabras clave:* leucemia mieloide crónica, polimorfismos, GCLM, GCLC

**Introducción.** El estrés oxidante es un componente importante en la patogénesis de la leucemia mieloide crónica (1). El glutatión es la molécula antioxidante más importante de la célula y sus niveles intracelulares dependen de la enzima glutamato cisteína ligasa (GCL), la cual está conformada por una subunidad moduladora (GCLM) y una catalítica (GCLC) (2). Polimorfismos funcionales en *GCLM* (-588CT, rs41303970) y *GCLC* (-129CT, rs17883901) han sido asociados con el desarrollo de varias patologías (3)(4).

El objetivo del estudio fue determinar si existe asociación de polimorfismos en los genes *GCLM* y *GCLC* con el desarrollo de la leucemia mieloide crónica en población mestiza mexicana.

**Material.** Se analizaron 684 muestras de ADN genómico del biobanco del Laboratorio de Oncogenómica del Instituto Nacional de Medicina Genómica, 297 pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica y 387 como parte de un grupo control de población sana.

**Métodos.** La genotipificación de las muestras se realizó utilizando ensayos TaqMan (5). Para evaluar la asociación de las variantes con la enfermedad se calcularon valores de riesgo relativo (OR) y de *P*.

**Resultados.** En este estudio encontramos que el polimorfismo -588 CT presentó una alta frecuencia del alelo T en población Mexicana (>10%) tanto en casos como en controles, mientras que el alelo T del polimorfismo -129 CT presentó una frecuencia extremadamente rara (<1), además para este polimorfismo no se encontró ningún genotipo TT en el caso de los controles. Las frecuencias de las variantes fueron semejantes entre los dos grupos de estudio.

	Controles n=387	Casos n=297	OR	C.I. 95%	<i>P</i>
<b>GCLM -588 CT</b>					
<b>Genotipo</b>					
CC	0.388	0.407			
CT	0.463	0.461	0.949	0.684- 1.316	0.752
TT	0.15	0.131	0.834	0.520- 1.335	0.448
<b>Alelo</b>					
C	0.619	0.638			
T	0.381	0.362	0.921	0.738- 1.149	0.467
<b>GCLC -129 CT</b>					
<b>Genotipo</b>					
CC	0.933	0.933			
CT	0.067	0.064	0.952	0.516- 1.756	0.875
TT	0	0.003	3.908	0.159- 96.301	0.254
<b>Alelo</b>					
C	0.966	0.965			
T	0.034	0.035	1.054	0.587- 1.893	0.859

**Discusión.** Las frecuencias alélicas y genotípicas de estos polimorfismos fueron similares entre casos y controles, por lo que no se encontró evidencia de asociación de riesgo relativo (OR) estadísticamente significativa con leucemia mieloide crónica.

**Conclusiones.** Los resultados preliminares no proporcionan evidencia que sugiera que los polimorfismos se encuentren asociados con el desarrollo de leucemia mieloide crónica.

**Agradecimientos.** Alfredo Mendoza Vargas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, CONACYT.

### Bibliografía:

- Hole, P. S., Darley, R. L., & Tonks, A. (2011). *Blood*, 2011. 17(22):5816-5826.
- Lu, S. C. (2013). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5), 3143-3153.
- Katakami, N., Kaneto, H., Matsuoka, T. A., Takahara, M., Osonoi, et al. (2014). *Atherosclerosis*, 235(2), 408-414.
- Zuo, H. P., Xu, W. J., Luo, M., Zhu, Z. Z., & Zhu, G. S. (2007). *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 35(7), 637-640.
- Shen, G. Q., Abdullah, K. G., & Wang, Q. K. (2009). Humana Press, Totowa, NJ. 578, 293-306



## VARIANTES EN LOS GENES *GSTT1*, *GSTM1* Y *GSTP1* Y LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN PACIENTES MESTIZOS-MEXICANOS

Ariadna González Martínez, José Carlos Chávez Navarro, Ana Laura Martínez Calderón, Alma Verónica González Sandoval, Gerardo Soria González, Emilio J. Córdova Alarcón.

Instituto Nacional de Medicina Genómica, arygonzalez@ciencias.unam.mx, ecordova@inmegen.gob.mx

*Palabras clave: leucemia mieloide crónica (LMC), variantes genéticas, estrés oxidante*

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa maligna, caracterizada por la translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11), la cual da como resultado la formación del gen de fusión *BCR-ABL* (1). La LMC se considera como una enfermedad multifactorial, en la cual el estrés oxidante podría desempeñar un papel esencial en su etiopatogénesis (2). Para combatir el estrés oxidante, las células presentan diversos mecanismos como las enzimas Glutación -S-Transferasa, que ayudan en la eliminación de agentes electrofílicos. Estudios previos han reportado la asociación de variantes en los genes *GSTT1*, *GSTM1* y *GSTP1* con el desarrollo de diferentes tipos tumorales (3). El objetivo de este trabajo es estudiar la asociación de las variantes nulas en los genes *GSTT1*, *GSTM1* y la variante no sinónima A1404G (rs1695) en *GSTP1* con el riesgo a desarrollar LMC.

**Material:** Se analizaron un total de 762 muestras de DNA genómico proveniente de mestizos mexicanos, 317 de las cuales correspondieron a individuos diagnosticados con LMC y 387 a donadores sanos no relacionados.

**Método:** Para la genotipificación de las variantes nulas en *GSTT1* Y *GSTM1*, se realizó una PCR multiplex, en donde se utilizó como control interno de integridad el gen *GAPDH*. Para la variante *GSTP1* A1404G, la genotipificación se realizó mediante el uso de sondas TaqMan para discriminación alélica.

**Resultados:** La variante nula de *GSTT1* presentó una frecuencia significativamente menor que la de *GSTM1* en población Mexicana; mientras que en el caso de la variante A1404G encontramos invertida la frecuencia de los alelos, con respecto a lo reportado en poblaciones Europeas. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la distribución de la frecuencia de ninguna de las variantes estudiadas.

**Discusión:** Estudios previos han demostrado que el gen *GSTT1* presenta una menor redundancia biológica que *GSTM1* (4), motivo por el cual, la variante nula de *GSTT1* es menos frecuente que la de *GSTM1*. En nuestra

población, el alelo menor de la variante A1404G resultó el de mayor frecuencia, lo que sugiere un impacto menor de esta variante sobre la función de la proteína.

**Tabla 1. Porcentajes de genotipos en casos y controles**

Genotipos	Casos n=317(%)	Controles n=445 (%)	OR	IC (95%)	p
<i>GSTT1</i>					
<i>WT</i>	277 (87.4%)	399 (89.7 %)			
<i>NULO</i>	40 (12.6%)	46 (10.3 %)	1.25	0.79-1.96	>0.5
<i>GSTM1</i>					
<i>WT</i>	197 (62.1%)	275 (61.8 %)			
<i>NULO</i>	120 (37.9%)	170 (38.2 %)	0.98	0.73-1.32	>0.5
<i>Genotipo</i>	<i>Casos</i> n=297(%)	<i>Controles</i> n=387 (%)	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>	
<i>GSTP1 A1404G</i>					
<i>G/G</i>	102 (34.3%)	141(36.4%)	0.83	0.54-1.28	0.40
<i>A/G</i>	136 (45.8%)	178(46.0.0%)	0.88	0.74-1.14	0.57
<i>A/A</i>	59 (19.9%)	68(17.60%)			

**Conclusión:** En una cohorte de pacientes mestizos-mexicanos las variantes nulas en *GSTT1* y *GSTM1* y la variante no sinónima A1404G en *GSTP1* no mostraron una correlación significativa con la presencia de la LMC.

**Agradecimientos:** Por su colaboración en el laboratorio a Julio Alfredo Ortiz Ramírez, al Instituto Nacional de Medicina Genómica y a CONACYT.

### Bibliografía:

- Pavón M.,Hernández R.,Martínez A.,Agramonte L., Fagundo J. y Bravo R. (2005); Leucemia mieloide crónica. Actualización en Citogenética y Biología Molecular; Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana
- López I, Fernando A., Zelmira L., Rómulo B., Sánchez R (2012), Antioxidants, a Paradigm for Diseases Treatment, artículo de revisión, UAZ.
- Nasr S, Sami M, Noha Y Ibrahim, Dalia O Darwish, (2015); Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia, Indian Journal of Cancer ,Volume 52
- Ferraz S., Chacín M., Angulo J.,Araujo V., Bravo M. y Arends A., (2014); Análisis de polimorfismos genéticos de glutación transferasa: *GSTM1* y *GSTT1*, en pacientes venezolanos con leucemia; Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas



## ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE VARIANTES FUNCIONALES EN LOS GENES *NFE2L2* Y *NQO1* CON EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Ana Laura Martínez Calderón, Ariadna González Martínez, José Carlos Chávez Navarro, Emilio J. Córdova Alarcón.

Instituto Nacional de Medicina Genómica, analaumtzcal@gmail.com, ecordova@inmegen.gob.mx

*LMC, NFE2L2, NQO1*

**Introducción.** La leucemia mieloide crónica (LMC) es resultado de la translocación cromosómica recíproca entre los cromosomas 9 y 22 t(9;22)(q34.1;q11.2). La causa que origina esta translocación hasta el momento no ha podido ser elucidada; sin embargo, el estrés oxidante es un estado que se ha observado relacionado con varias malignidades hematopoyéticas incluyendo la LMC (1). Una de las vías antioxidantes más importantes involucra al factor de transcripción Nrf2, codificado por el gen *NFE2L2*, este induce la expresión de numerosos genes de enzimas detoxificantes y antioxidantes como respuesta a la acumulación de compuestos oxidantes y electrofílicos de naturaleza química diversa (2). El gen *NQO1* es un blanco de Nrf2 que codifica para la enzima NADP(H) quinona oxidorreductasa 1 (NQO1), la cual se encarga de reducir a las quinonas con dos electrones promoviendo su detoxificación (3).

Las variantes de un solo nucleótido (SNV) en la región promotora de *NFE2L2* -617 C/A (rs6721961) y en la región codificante del gen *NQO1* C609T (rs1800566), la cual provoca el cambio de un aminoácido Pro187Ser, han sido asociadas con el riesgo a desarrollar diversos tipos de cánceres. Además, otra variante en *NFE2L2* -653 G/A (rs35652124) ha sido relacionada con enfermedades que involucran estrés oxidante (3, 4 y 5).

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación de las variantes -617C/A, -653G/A (*NFE2L2*) y C609T (*NQO1*) con el riesgo a desarrollar leucemia mieloide crónica.

**Material.** La población de estudio estuvo constituida por 297 muestras de DNA obtenidas de pacientes del Hospital General CMN la Raza diagnosticados con LMC y 387 muestras de DNA obtenidas de donadores sanos del banco de sangre del Instituto Nacional de Pediatría.

Sondas: NRF2686-145 (*NFE2L2* -653 G/A), NRF2660-144 (*NFE2L2* -617 C/A) y C\_2091255\_30 (*NQO1* C609T).

**Método.** La genotipificación se realizó mediante el uso de sondas TaqMan, mientras que su asociación con la enfermedad se evaluó a través del cálculo de riesgos relativos (OR) y de valores de *P*.

**Resultados.** La tabla 1 muestra las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes *NFE2L2* -617 C/A, *NFE2L2*-653 G/A y *NQO1* C609T en pacientes con LMC y controles, donde se puede observar que en las dos primeras variantes la frecuencia del alelo menor no se asocia con el riesgo a desarrollar LMC. Por el contrario, la frecuencia del homocigoto (TT) y del alelo menor (T)

de la variante *NQO1* C609T fue significativamente más frecuente entre los controles que entre los casos.

**Tabla 1. Frecuencia de genotipos y alelos para los SNV estudiados en controles y casos**

	Control n=387	Casos n=297	OR	CI 95%	P
<i>NFE2L2</i> -617 C/A					
CC	0.60	0.61			
CA	0.36	0.34	0.94	0.68-1.3	0.72
AA	0.04	0.05	1.21	0.58-2.5	0.61
C	0.78	0.78			
A	0.22	0.22	1.005	0.77-1.3	0.97
<i>NFE2L2</i> -653 G/A					
GG	0.37	0.38			
GA	0.46	0.42	0.9	0.65-1.3	0.56
AA	0.16	0.20	1.2	0.8-1.9	0.34
G	0.61	0.59			
A	0.39	0.41	1.1	0.87-1.3	0.49
<i>NQO1</i> C609T					
CC	0.29	0.33			
CT	0.50	0.52	0.89	0.63-1.2	0.48
TT	0.21	0.15	0.62	0.39-0.97	<b>0.04</b>
C	0.54	0.59			
T	0.46	0.41	0.8	0.65-1	<b>0.05</b>

**Discusión.** A diferencia de los resultados esperados para las SNV estudiadas, los alelos previamente asociados con la susceptibilidad a padecer varias enfermedades malignas no muestran este comportamiento en población mestizo-mexicana en relación con LMC.

**Conclusión.** Las SNV *NFE2L2* -617 C/A y *NFE2L2* -653 G/A no se encuentran asociadas con la susceptibilidad a desarrollar LMC en población mestizo-mexicana. Sin embargo, la variante *NQO1* C609T se asoció con protección contra la LMC.

**Agradecimientos.** Posgrado en ciencias biológicas UNAM, CONACYT, INMEGEN.

### Bibliografía.

- 1-Spencer P, Lawrence R y Tonks A. 2011. Blood 117: 5816-5826.
- 2-Gorrini C, Harris I y Mak T. 2013. Nature Rev 12: 931-947.
- 3-Lajin B y Alachkar A. 2013. BJC 109: 1325-1337.
- 4-Suzuki T y Yamamoto M. 2015. Free Radic. Biol. Med. 88: 93-100.
- 5-Cho H, Marzec J y Kleeberger S. 2015. Free Radic. Biol. Med. 88: 362-372.

## CÁNCER CASO FAMILIAR DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR VARIANTES PATOGENICAS EN EL GEN *PMS2*: REPORTE DE UN CASO

González Cuevas Angel Ricardo<sup>1</sup>, Santana Díaz Laura<sup>1</sup>, Flores Lagunes Luis Leonardo<sup>2</sup>, Carrillo Sánchez Karol<sup>2</sup>, Molina Garay Carolina<sup>2</sup>, Jiménez Olivares Marco<sup>2</sup>, Olivera Bernal Grecia Cecilia<sup>1</sup>, Alaez Verson Carmen<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de diagnóstico Genómico

Correo: [akalo45@gmail.com](mailto:akalo45@gmail.com), [sadilaur@yahoo.com.mx](mailto:sadilaur@yahoo.com.mx)

Palabras clave: predisposición a cáncer de SNC, *PMS2*, MMR.

**Introducción.** Las variantes patogénicas en genes que participan en la reparación de bases mal apareadas (MMR por sus siglas en inglés) se han reportado como causantes de síndrome de Lynch (MIM#120435) (1). De ellos, *MLH1* y *MSH2* son los más asociados para desarrollo de cáncer. Mientras que *PMS2* se considera de penetrancia reducida. Además de la predisposición a cáncer colorrectal y endometrial, propios de este síndrome, se ha visto un riesgo incrementado de cáncer de duodeno, ovario, mama y pelvis renal (2). Sin embargo, son pocos los reportes de cáncer de sistema nervioso central asociados a variantes patogénicas en el gen *PMS2*, y de ellos, ninguno un caso familiar (3). El objetivo de este trabajo es informar de un caso familiar de cáncer en sistema nervioso central, en pacientes heterocigotos compuestos para variantes patogénicas en el gen *PMS2*, con padres portadores asintomáticos hasta el momento. Hasta la fecha, no encontramos un informe similar en la literatura internacional.

**Material.** Se trata de un caso familiar identificado a partir de un propósito de 14 años, en la consulta del servicio de genética del CMN La Raza; se empleó secuenciación de nueva generación y MLPA.

**Método.** Incluyó la elaboración de una historia clínica, análisis de genealogía, exploración dismorfológica, estudios de laboratorio y gabinete, secuenciación de nueva generación y MLPA. El DNA se obtuvo de sangre periférica previo consentimiento informado y asesoramiento genético. Se analizaron las regiones codificantes y las regiones de empalme a ambos lados de cada exón de 94 genes asociados con síndromes de predisposición a cáncer hereditario, la secuenciación se llevó a cabo en equipo MiSeq, para el análisis bioinformático se emplearon los programas: Trimmomatic, BWA y GATK, y para la anotación de las variantes se empleó snpEff, Mutation Taster, información de bases de datos y de la literatura internacional.

**Resultados.** Paciente de 14 años quien es valorado por presentar glioblastoma grado IV de la OMS, con antecedente de hermano con astrocitoma finado a los 5 años y múltiples familiares con cáncer de diversos sitios por rama paterna. No cuenta con dismorfías asociadas. Se realizó secuenciación masiva y se confirmó una de las variantes patogénicas mediante MLPA. En el propósito se encontraron dos variantes patogénicas en el gen *PMS2*:

**NM\_000525.5:c.137G>T que genera un cambio a nivel de proteína NP\_000526.1:p.Ser46Ile y una deleción del exón 7 al exón 11, se confirmó mediante MLPA.**

El estudio se extendió a los padres y la hermana, encontrando al padre portador de la deleción de los exones 7 al 11 del gen *PMS2*, madre portadora de la variante c.137G>T, hermana heterocigota compuesta con ambas variantes.

**Discusión.** Ambas variantes patogénicas en el gen *PMS2* se asocian con el síndrome de deficiencia constitucional de MMR (BMMRD por sus siglas en inglés) y al síndrome de Lynch. Si bien el primero se ha asociado con tumores cerebrales de alto grado, la mayoría se deben a variantes en los genes *MLH1* y *MSH2*, mientras que la presencia de este tipo de tumores asociados a variantes patogénicas en *PMS2* no está bien descrita, pues se consideran como de baja penetrancia (4). El propósito, al ser heterocigoto compuesto presentó una de las tumoraciones asociadas al BMMRD a pesar de contar con alelos teóricamente de baja penetrancia; lo que lleva a inferir que el hermano fallecido presentaba esta misma condición.

**Conclusiones.** La realización de secuenciación de nueva generación permitió identificar las variantes patogénicas causales, además del estado de portador asintomático de los padres. Por lo que su uso permite además de otorgar un diagnóstico preciso, establecer un protocolo de vigilancia multidisciplinaria y un asesoramiento genético dirigido.

**Agradecimientos.** Agradecemos la colaboración del grupo de la Dra. Carmen Alaez del INMEGEN.

### Referencias.

1. Suerink M, van der Klift HM, Ten Broeke SW, Dekkers OM, Bernstein I, et al. The effect of genotypes and parent of origin on cancer risk and age of cancer development in *PMS2* mutation carriers. 2016. *Genet Med* 18:405-409.
2. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, Boland CR, Plon SE, et al. *PMS2* monoallelic mutation carriers: the known unknown. 2016. *Genet Med* 18:13-19.
3. Ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuis ME, et al. Lynch syndrome caused by germline *PMS2* mutations: delineating the cancer risk. 2015. *J Clin Oncol* 33:319-325.
4. Durol C, Boland CR, Cohen S, Dornitz JA, Giardiello FM, et al. Recommendations on surveillance and management of biallelic mismatch repair deficiency (BMMRD) syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. 2017. *Gastroenterology* 152: 1605-1614.

## TÍTULO DEL TRABAJO: ESTUDIO CITOGENÉTICO EN ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI

Miguel Ángel Martínez Martínez<sup>1</sup>, Silvia R. Sánchez Sandoval<sup>2</sup>, Bertha Molina Álvarez<sup>2</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Pediatría, <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correo alumno: [miguel\\_14mor@comunidad.unam.mx](mailto:miguel_14mor@comunidad.unam.mx) Correo investigador principal:

[sarafrias@biomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.unam.mx)

*Palabras clave: anemia de Fanconi, alteraciones cromosómicas clonales, cáncer.*

**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es el trastorno medular hereditario más común, con una incidencia de 1-5 pacientes por millón de habitantes. Es además un síndrome de inestabilidad cromosómica caracterizado por malformaciones congénitas, falla medular y un elevado riesgo a desarrollar síndrome mielodisplásico y neoplasias, principalmente leucemia con un riesgo 500 veces incrementado (1,2). Existen alteraciones cromosómicas (AC), asociadas con la presencia de células en proceso neoplásico, como ganancias en 1q y 3q y monosomía del 7. Su determinación es muy importante en la prevención y diagnóstico de estas patologías. El objetivo del presente trabajo fue buscar dichas AC en médula ósea (MO) de pacientes con AF.

**Material y Métodos.** Se realizó cariotipo con bandeó GTG en MO de 12 pacientes AF, mediante cosecha directa por métodos convencionales. Se analizaron por lo menos 15 metafases de cada muestra.

**Resultados:**

Tabla 1. Cariotipo en médula ósea de pacientes con anemia de Fanconi		
Paciente	Resultado	Interpretación
FANC24	45,XX,-5? [1]/43,XX,-17,-18,-21 [1]/45,XX,-18 [2]/44,XX,-20,-22 [1]/46,XX [15] 400 bandas de resolución	<b>Monosomía clonal del 18 [3].</b> Alteraciones de célula única: 2.
FANC32	45,XY,-13 [1]/45,XY,-17 [1]/45,XY,-19 [2]/45,XY,-20 [1]/45,XY,-22 [1]/46,XY [14] 400 bandas de resolución	Sin clonalidad. Alteraciones de célula única: 6.
FANC31	45,X,-X [1]/45,XX,-7 [8]/44, idem, add (1)(p36),-17 [1]/44,XX,del(7p),-17,-21 [1]/45,XX,-8 [2]/44, idem,-15 [1]/45,XX,-14 [1]/46,XX [4] 400 bandas de resolución	<b>Monosomía clonal del 7 [9].</b> <b>Monosomía clonal del 8 [3].</b> Alteraciones de célula única: 3.
FANC143	41,X,-X,-6,-11,-12,-22 [1]/43,XX,-6,-13,-22 [1]/46,XX,del(10)(p13)? [1]/46,XX,del(10)(p?) [1]/45,XX,-12 [1]/46,XX,del(18)(p11.2) [1]/46,XX [14] 400 bandas de resolución.	Sin clonalidad. Alteraciones de célula única: 6
FANC46	45,XY,-5 [1]/44,XY,-10,-12 [1]/44,XY,-10,-15 [1]/44,XY,-13,-18 [1]/45,XY,-16 [1]/44, idem,-20 [1]/44, idem,-22 [1]/45,XY,-16 or -17 [1]/44,XY,-17,-20 [1]/45,XY,-19 [1]/45,XY,-22 [1]/46,XY [4] 350-400 bandas de resolución	<b>Monosomía clonal del 16 [3].</b> Alteraciones de célula única: 8
FANC3	43,XX,-2,-9,-18 [1]/45,XX,-3 [1]/	Sin clonalidad.

	46,XX,del(6)(q23) [1]/45,XX,-8 [1]/44, idem,-10 [1]/44,XX,-20,-21 [1]/46,XX [14] 400 bandas de resolución	Alteraciones de célula única: 6
FANC162	44,XY,-7?,-8? [1]/46,XY [19] 350 bandas de resolución	Sin clonalidad. Alteraciones de célula única: 1
FANC150	46,XX,del(2)(q35) [1]/45,XX,-19 [1]/45,XX,-20 [1]/46,XX [17] 400 bandas de resolución	Sin clonalidad. Alteraciones de célula única: 3
FANC151	44,XX,t(4;13)(q34;q12.1),-20,-22 [1]/45,XX,-5 [1]/44, idem,-15 [1]/43,XX,-6,-14,-15 [1]/45,XX,-9 [1]/46,XX,inv(9)(p11q12) [1]/45,XX-10 [1]/44,XX,-11,-22 [1]/44,XX,-12,-20 [1]/46,XX,inc(18)(p11.2?q12.2) [1]/46,XX [10] 450-500 bandas de resolución	Sin clonalidad. Alteraciones de célula única: 10
FANC157	45,XY,-18 [1]/92,XXYY? [1]/46,XY [18] 400 bandas de resolución	Sin clonalidad. Alteraciones de célula única: 1
FANC146	Sin crecimiento	
FANC161	46,XX,del(6)(q14) [1]/44,XX,-8,-19 [1]/43,XX,-14,-15,-18 [1]/45,XX,-17 [1]/46,XX [16] 350-400 bandas de resolución	Sin clonalidad. Alteraciones de célula única: 4

**Discusión:** De los 12 pacientes estudiados, 3 mostraron alteraciones clonales en el cariotipo, con monosomías para los cromosomas 7, 8, 16 y 18, de las cuales sólo la del 7 ha sido reportada como una de las más frecuentes, las de los cromosomas 8 y 16 son poco frecuentes en cohortes de pacientes AF, pero no en pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* (1,2,3). No se tiene información sobre la presencia de dos clonas celulares en un mismo paciente, como es el caso de FANC31. En todos los pacientes se encontraron AC no clonales, las cuales pueden ser igualmente importantes en la génesis de una neoplasia.

**Conclusiones.** Estos resultados refuerzan la necesidad de realizar seguimiento mediante cariotipo en MO a los pacientes AF para detectar tempranamente cambios relacionados con la transformación maligna.

**Agradecimientos.** MAMM becario CONACYT, posgrado en ciencias biológicas y a los proyectos SEP-CONACYT 243102, FOSISS 233721 e INP 41/2014.

**Bibliografía.**

1. Rochowski A. et al. 2012. *Pediatr Blood Cancer*. 59(5): 922-924.
2. Mehta P. y Tolar J. 2018. *Gene reviews*.
3. Butturini A. et al. 1994. *Blood*. Vol 84, No 5 pp 1650-1655
4. McGowan-Jordan, J., Simons, A., Schmid, M. 2016 *ISCN*.

## IDENTIFICACIÓN DE DIMINUTOS CROMOSÓMICOS EN ANEMIA APLÁSICA PEDIÁTRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Jennifer Santana-Hernández, Mireya Orozco-Vela, Alfredo Corona-Rivera, Magdalena Ortiz-Sandoval, Jorge Román Corona-Rivera,  
Lucina Bobadilla-Morales.

Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I Menchaca”, Div. De Peidatría, Serv. De Hemato  
Onco Ped., Unidad de Citogenética./

Universidad de Guadalajara, CUCS, Dpto. de Biología Molecular y Genómica, Instituto de  
Genética Humana “Dr. ECR”.

jensantanah@outlook.com, lucinabo@gmail.com

*Palabras clave: anemia aplásica, diminutos, inestabilidad cromosómica.*

### INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA), llamada también aplasia medular, es una patología poco frecuente y potencialmente mortal (1). Se presenta en adolescentes y adultos jóvenes. Es caracterizado por la combinación de citopenias periféricas con una disminución de las células precursoras de médula ósea (MO). Existen múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales que contribuyen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Entre los genéticos, se encuentra la inestabilidad cromosómica (2).

Los diminutos (DM) se consideran un marcador citogenético de DNA extracromosómico, producto del intercambio de cromátidas hermanas o amplificación. Habitualmente se observan en células tumorales. Su presencia se ha asociado a inestabilidad cromosómica. Hasta el momento, solo se han reportado que los DM son muy comunes en células tumorales sólidas. (2,3).

No obstante que el hallazgo de DM en AA no se ha reportado, estos si están asociados a inestabilidad cromosómica, misma que se encuentra en los pacientes con AA, por lo que la asociación de estos hallazgos pudiera estar etiológicamente relacionados.

### OBJETIVO

Presentar un caso clínico de anemia aplásica pediátrica con presencia de diminutos.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino, previamente sano, sin dismorfias, inicia su padecimiento a los 11 años 4 meses de edad presentando hematomas espontáneos, petequias, gingivorragia, la biometría hemática muestra un aspirado de MO muy hipocelular, serie roja abatida, ausencia total de serie megacariocítica y serie blanca con importante linfocitosis en estado de linfocitos y prolinfocitos, sin embargo, con la presencia de 10% de blastos de aspecto linfoide L1. Además, presenta anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia, neutropenia severa, descartando infecciones agudas o crónicas, durante la evolución del cuadro presentó múltiples hospitalizaciones por hemorragias, tratado

con transfusiones plaquetarias, manejo inmunosupresor y corticoesteroides, candidato a trasplante de médula ósea (MO), presentando un rápido deterioro fallece a los 11 años 10 meses.

### ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

Se realizó cariotipo a partir de cultivos de células de MO directos y de 24 hrs. El resultado obtenido se muestra a continuación: 46,XY,2~34dmin[2]/46,XY[11]. Además se realizaron procedimientos de FISH de los genes *MLL* y *MYCN* en la misma muestra. Respecto al gen *MLL* se observó nuc ish(5`MLL con 3`MLLx2)[197], mientras que para *MYCN* el resultado fue nuc ish(MYCN)x2[200].

### DISCUSIÓN

La AA se presenta en diversos síndromes genéticos asociados a inestabilidad cromosómica. La presencia de DM en pacientes con AA es un fenómeno poco común (4). Un estudio previo (2), evaluó 19 pacientes con AA e inestabilidad cromosómica en el cual observó mayor daño cromosómico no identificando DMs. La muerte en nuestro paciente acontecida mucho antes que el promedio reportado para pacientes con AA, pudiera estar relacionada a la presencia de DM e inestabilidad, como indicadores de mal pronóstico, considerando que ambos fenómenos están además implicados en procesos neoplásicos tempranos. En base a lo anterior, la presencia de diminutos en nuestro paciente con AA, podría estar relacionado con inestabilidad cromosómica.

### AGRADECIMIENTOS

A CONACYT y al Fondo PROINPEP de la Universidad de Guadalajara. Personal de la Unidad de Citogenética, NHCJIM.

### BIBLIOGRAFÍA

- (1) León P, Lería J, Cardemil D, Díaz A, Hernández M, *et al.* 2018. Rev Med Chil. 146(3):399-402.
- (2) Hernández Robles AR. 2010. Tesis de Licenciatura. UDG. Guadalajara, Jalisco.
- (3) Xu J, Liu P, Meng X, Bai J, Fu S, *et al.* 2015. Mol Cytogenet. 8:91.
- (4) DeZern AE, Guinan EC. 2014. Acta Haematol. 132(3-4):331-9.

## RESULTADOS CITOGENÉTICOS OBTENIDOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL INCMNSZ EN UN PERIODO DE 16 AÑOS.

Virginia Santiago Cano, Leonora Luna Muñóz, Renata Rivera Juárez, Cristy Alfonso López, Osvaldo Mutchinick B.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” Departamento de Genética.

[v\\_santiagocano@ymail.com](mailto:v_santiagocano@ymail.com)

Palabras claves: Leucemia, Translocación, Frecuencia

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es una neoplasia de células precursoras comprometidas en un linaje ya sea B o T con afección a médula ósea y/o sangre periférica. Produce un grado variable de pancitopenia que compromete diferentes órganos y/o sistemas, presentando síndrome anémico, purpúrico-hemorrágico y síndrome febril. Esta patología representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años y el 20% en edad adulta, siendo más agresivo en este grupo de edad.

Los hallazgos citogenéticos frecuentes que se observan en la LAL de buen pronóstico: hiperdiploidías (>50 cromosomas) (6%) o hipodiploidías (<40 cromosomas) (4%) y la t(1;19)(q23;13.3) (3%). De mal pronóstico: La t(4;11)(q21;q23) (7%), t(9;22)(q34;q11.2) (25%), rearrreglos de 11q23 (3.9). Los factores de riesgo para presentar falla en la inducción son: De bajo riesgo, ausencia de la t(9;22)(q34;q11.2), y de alto riesgo, la presencia de la t(9;22)(q34;q11.2), la t(12;21)(p13;q22) no es determinada.

El objetivo del trabajo es determinar la frecuencia y el tipo de anomalías cromosómicas encontradas en los pacientes adultos del INCMNSZ con diagnóstico de LAL.

**Material y Métodos:** De todos los estudios realizados en el área de citogenética del INCMNSZ se seleccionaron los realizados en adultos con diagnóstico de LAL en un periodo comprendido del 2001 al 2017. Utilizando la técnica convencional de bandas G, se analizaron de 10 a 20 metafases por caso. Con la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), se incluyó el análisis de la t(9;22) utilizando la sonda BCR/ABL Dual color Dual fusión (ABBOTT). Se analizaron 200 núcleos en Interfase (NI), y en algunos casos, también se analizaron las metafases encontradas en el área marcada. En el 2017 se incluyó para algunos pacientes la sonda LSI MLL que hibrida la región 11q23.

**Resultados:** la muestra obtenida fue de 327 estudios realizados a pacientes con LAL, durante el periodo de enero 2001 a diciembre del 2017, con una relación varón (V): Mujer (M) de 1.11 (169/158 respectivamente). Se observó que el 72.8% (238/327) fueron estudios normales, 27.2% (89/327) con alteraciones diversas de las cuales el 67.4% (60/89) presentaron alteraciones estructurales, numéricas o

ambas en su cariotipo, el resto 23.6% (29/89) presentó solamente la translocación (9;22).

**Resultados Citogenéticos. Tabla (1)**

Alteraciones estructurales				
t(1;3)(p36;q21)	der(x)	der(6)	der(10)	del(18)(q21.1q21.3)
t(1;19)(q25;p22)	del(1)(p32)	del(7)(p11.2p15)	del(11)(q23)	add(19q)
t(2;4)(q37;q21q11)	del(1)(p36)	der(7)	del(12)(p11.2)	der(21)
t(2;10)(p11.2p11)	del(2p)	del(7)(q32)	del(12p)	der(22)t(9;22)
t(3;11;3)(p13;q23.1;q29)	der(2)	i(7)(q10)	der(13)(q12)	r(22)
t(4;4)(q25;q33)	del(3)(q27)	del(8)(q11q13)	der(14)	mar
t(4;11)(q21.1;q23)	inv(3)(q21q26)	chr(9)(q13)	del(16)(q22;q24)	
t(4;16)(q27;q22)	add(4p)	del(9)(p13)	del(16)(q22)	
t(8;21)(q22;q22)	chr(4)(q28)	del(9)(p22p23)	der(16)	
t(9;11)(p13;q13)	der(4)	del(9p)	del(17)(p11.2)	
t(9;22;21)(q34;q11.2;q22)	del(5)(p13)	der(9)	del(17p)	
t(11;11)(q22;q25)	del(5)(q31q35)	inv(9)(p13q13)	der(17)	
t(12;17)(q13;p13)	del(6)(q22)	del(10)(q24)	chtb(18)(q21)	

Dentro de las alteraciones que se encontraron se observó a las hipodiploidías en 11.6% (7/60), hiperdiploidías 16.7% (10/60). Llama la atención que translocaciones y deleciones que involucran a la región del cromosoma 11q23, se presentaron en el 10% (6/60) de los casos. El 30% (18/60) de estos estudios sólo presentaron una alteración cromosómica, Un 32% (19/60) involucro alteraciones numéricas y estructurales complejas clonales, así como cromosomas marcadores. Los cromosomas involucrados en las alteraciones numéricas con mayor frecuencia fueron: los cromosomas 1,6,7,9,13, y 21. **Tabla (1).**

### Conclusiones:

-Se observó que las hipodiploidías e hiperdiploidías en nuestros pacientes fue más frecuente que lo reportado en la literatura.

-Los rearrreglos de 11q23 se pueden presentar de manera críptica con cualquier otro cromosoma, por lo cual se recomienda aparte de Bandas G y FISH, estudios moleculares.

-El porcentaje de la t(9;22)(q34;q11.2), coincide con lo reportado en la literatura,

-La detección de estas anomalías recurrentes, ayudan a establecer el diagnóstico correcto, para el seguimiento de la enfermedad y el valor pronóstico.



## VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER Y CARIOTIPO 45,X. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.

(1) Leda Torres, (1) Rehotbevely Barrientos, (1) Silvia Sánchez, (2) Camilo Villarroel, (1) Bertha Molina, (3) Lorena Orozco, (4) Alessandra Carnevale, (5) Ana Paula González, (5) Nelly Altamirano, (1,6) Sara Frías.  
 1) Laboratorio de Citogenética, Subdirección de Investigación Médica, (2) Departamento de Genética Humana, Subdirección de Investigación Médica. (3) Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. (4) Enfermedades Mendelianas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. (5) Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, (6) Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. [ledactorres@gmail.com](mailto:ledactorres@gmail.com)

*Síndrome de Turner, Variantes en el número de copia, Potenciador de SHOX*

**Introducción.** El Síndrome de Turner (ST) es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes en humano, con una incidencia de 1 en 2500 nacidas vivas. El cariotipo más frecuente es el 45,X, otros cariotipos pueden incluir deleciones del brazo corto, isocromosomas y anillos del cromosoma X, así como mosaicos. Las pacientes con ST presentan un amplio espectro clínico, entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran talla baja, implantación baja de cabello y disgenesia gonadal, además, presentan diferentes patologías que deterioran su calidad de vida como malformaciones cardíacas, renales, endócrino-metabólicas como tiroiditis, diabetes mellitus y densidad mineral ósea baja (1). No existe una clara correlación entre el fenotipo clínico en ST y el cariotipo (2). El fenotipo podría influenciarse por la presencia de variantes de número de copia (CNV) en cariotipos 45,X regular y esto no se ha estudiado a la fecha, por lo que realizamos en una población de ST del INP, una correlación fenotipo-genotipo a alta resolución.

**Objetivo.** Correlacionar el fenotipo de las pacientes con ST con cariotipo 45,X con las variantes en el número de copia.

**Material y Métodos.** Previo consentimiento informado se incluyeron a 30 pacientes con diagnóstico clínico de ST, con cariotipo 45,X, sin mosaicismo comprobado por FISH en interfase, así como 20 controles femeninos, sanos. Se realizó el estudio clínico completo en las pacientes, con especial énfasis en las manifestaciones cardíacas, óseas y renales. Se calculó el valor zeta (Z) de la talla en diferentes momentos y la densidad mineral ósea (DMO) de tres regiones por DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) al momento del estudio. Se obtuvo DNA genómico de sangre de pacientes y controles. Se realizaron microarreglos SNP/CN (Copy Number) de alta resolución de Affymetrix y se analizaron con el programa Chromosome Analysis Suite. Se agruparon las pacientes de acuerdo a sus manifestaciones clínicas: cardíacas, óseas, renales, y otras. Para detectar las regiones con CNV se hizo el análisis en alta resolución: 50 marcadores cada 100kbp. Se analizó el contenido genómico de las regiones coincidentes en la mayoría de ST de cada grupo utilizando el UCSC Genome Browser como herramienta de búsqueda.

Se realizó la correlación del fenotipo con las CNV encontradas.

**Resultados y discusión.** En controles y pacientes ST encontramos CNV frecuentes CN=3 o CN=4 localizados en 14q32.33 y CN=1 en 8p11.22, ambas consideradas como benignas. Además en ST los hallazgos principales fueron: 4 pacientes mostraron malformaciones renales, una de ellas mostró CN=4 en 21q22, previamente reportada con asociación a malformaciones renales. 14 pacientes mostraron alteraciones cardíacas, en 7 de ellas encontramos CNVs en 8p23.1, 12p13.31 y 15q11.2. De 17 pacientes con densidad mineral ósea baja, ninguna de ellas mostró variantes en regiones relacionadas con DMO baja u osteoporosis (6p25.1, 20q13.12 y 8q22.2) 4 de ellas presentan CN=3 en 3q22.1. En las pacientes con mejor relación de la Z de talla blanco familiar y Z talla al estudio encontramos CN=4 en el potenciador del gen *SHOX* localizado en el brazo corto del cromosoma X, *SHOX* codifica para un factor de transcripción cuya función se relaciona con la estatura (3).

**Conclusión.** Nuestros resultados sugieren que las CNV pueden participar en la variabilidad fenotípica en pacientes con ST.

**Agradecimientos.** Financiamiento de FONCICYT 95419. FOSISS 142040. Recursos Fiscales INP 84/2010 y 57/2015. Registros comité ética e investigación: INP 84/2010 y 57/2015.

### **Bibliografía.**

- 1.- Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4):1487-1495.
- 2.- Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351(12):1227-38.
- 3.- Upners EN. *et al.* Short stature homeobox-containing gene duplications in 3.7% of girls with tall stature and normal karyotypes *Acta Pædiatrica.* 2017; 106: 1651–1657



## DEVELOPMENTAL GENOME ANATOMY PROJECT (DGAP): ALMOST TWO DECADES OF GENE DISCOVERY AND DEVELOPMENT OF CYTOGENOMICS

Raul E. Piña-Aguilar<sup>1,2</sup>, Eric C. Liao<sup>3</sup>, James F. Gusella<sup>2,3</sup>, Michael E. Talkowski<sup>2,3</sup>, Cynthia C. Morton<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Brigham and Women's Hospital, <sup>2</sup>Harvard Medical School, <sup>3</sup>Massachusetts General Hospital  
Boston, MA, United States. Email: [rpina-aguilar@bwh.harvard.edu](mailto:rpina-aguilar@bwh.harvard.edu)

Keywords: *balanced chromosome rearrangements, complex chromosomal abnormalities, jumping library*

**Introduction.** Since 1999, the Developmental Genome Anatomy Project (DGAP) has shown that the investigation of apparently balanced chromosomal abnormalities (BCAs) is a powerful means to identify single gene etiologies in developmental phenotypes, including neurodevelopmental disorders and congenital anomalies. DGAP has a multitude of novel gene discoveries in developmental disorders and continues to expand our understanding of the mutational properties of BCAs and their functional consequences. DGAP also represents a hub of molecular and computational genomics methods for the reliable detection of BCAs in molecular genetic diagnostics.

**Material.** DGAP has recruited 281 families from around the world.

**Methods.** DGAP has employed a wide range of cytogenetic techniques to address chromosomal abnormalities, including karyotype, FISH, chromosome flow sorting and Sanger sequencing, and more recently incorporated massively parallel sequencing (MSP) in its cytogenomics approach. Long-insert whole genome sequencing (liWGS) was established as a cost-effective sequencing method that yields deep physical coverage of the genome to profile BCAs in hundreds of participants.

**Results.** Of the 281 families recruited, 13.5% of probands are from the Hispanic or Latino populations illustrating the relevance of genetic diversity and global reach of the project.

Prenatal cases of BCA are one of the most interesting cases of genome pathology and a challenge for cytogenetic diagnosis, and 6% (16) of DGAP probands are prenatal cases. Referral of a malformed fetus diagnosed with a balanced translocation 46,XY,t(6;8)(q13;q13)dn and with a normal microarray lead to the first diagnosis of a disrupted gene, *CHD7*<sup>1</sup>, by MSP as the etiology of the fetal disorder. Ten prenatal cases of BCA for interpretation of gene disruption or regulation are reported<sup>2</sup>.

In our latest report<sup>3</sup> of 273 individuals with developmental disorders sequenced at a nucleotide resolution, at least 33.9% of BCAs resulted in gene disruption that likely contributed to the developmental

phenotype, 5.2% were associated with pathogenic genomic imbalances, and 7.3% disrupted topologically associated domains (TADs) encompassing known syndromic loci. Across all rearrangements, 26% (n=65) of BCAs were found to be complex (i.e., involved three or more breakpoints), including 5% (n=13) that were consistent with the phenomena of chromothripsis or chromoplexy. The most complex BCA involved 57 breakpoints.

**Discussion.** Nucleotide resolution of BCAs has illuminated the importance of understanding pathogenicity of 3D genome and the relevance of chromatin structure and TADs. DGAP cohort supports that gene regulation within TADs and not only disruption of coding regions are major molecular mechanisms involved in BCAs. In parallel we have developed a precise system for cytogenomic nomenclature that is essential for the proper description of BCA and complex rearrangements<sup>4</sup>.

**Conclusions.** We found that nucleotide-level resolution of BCAs previously only described by karyotype yields clinically meaningful results in up to 50% of DGAP subjects. This highlights the requirement for novel diagnostic strategies such as low pass genome sequencing to detect and interpret BCAs and provides insight into disease-causing mechanisms involving many genes either known or suspected to play important roles in human development.

DGAP is actively seeking enrollments and collaborators from the Mexican and Latin-American genetics community.

### Acknowledgments

We are grateful to the families, their referral doctors, genetic counselors and researchers involved in the 19 years of DGAP. DGAP is supported by the National Institutes of Health (P01GM061354).

### Bibliography

1. Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, Benson CB, Blumenthal I, et al. N Engl J Med. 2012;367:2226-32.
2. Ordulu Z, Kammin T, Brand H, Pillalamarri V, Redin CE, et al. Am J Hum Genet. 2016;99:1015-1033.
3. Redin C, Brand H, Collins RL, Kammin T, Mitchell E, et al. Nat Genet. 2017;49:36-45.

## TETRAPLOIDÍA EN MOSAICO, REPORTE DE CASO CLINICO.

Yolanda Edith Coronado Rivas, Merary Rachel Vázquez López, Luis Daniel Campos Acevedo, Marisol Ibarra Ramírez, Gloria Beatriz García Castañeda, Carmen Quezada Espinoza, Laura Cecilia Moreno Muñoz, Ana Beatriz Hinojosa Amaya, Laura Elia Martínez de Villarreal.

Depto. de Genética Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL

*Mosaicismo, Diploidía, Tetraploidía.*

**Introducción.** La tetraploidía es una condición rara en la que existen 4 juegos de cromosomas en una célula que se presenta alrededor del 6% de los abortos. En caso de llegar a término la mayoría fallece en etapa neonatal debido a las múltiples malformaciones (1-2). El paciente con mayor sobrevivencia reportado con tetraploidía completa es de 2 años 2 meses de edad (3). Existen 15 casos reportados con tetraploidía en mosaico, donde el fenotipo es menos grave y muy variable (4). Presentamos el caso de una niña de 3 años de edad con tetraploidía en mosaico de alto grado, detectada por medio de la técnica de cariotipo.

**Paciente y Métodos.** Femenina de 3 años de edad referida por síndrome dismórfico. Producto de primera gesta de padres no consanguíneos, aparentemente sanos. Sin antecedentes heredofamiliares de relevancia. Embarazo no planeado, sí deseado. Al 5to mes, presentó vulvovaginitis resuelta con tratamiento médico no especificado. Ultrasonido reportó a las 32 sdg RCIU por lo que se decide interrupción por cesárea. A los 6 meses aun presenta restricción de crecimiento y se reporta linfopenia. A los 3 años en la exploración física: peso 7.5 kg ( $p < 3$ ), talla 76 cm ( $p < 3$ ), PC 43 cm ( $p < 3$ ), comprende y ejecuta ordenes, disartria, plagiocefalia, cara triangular, frente amplia, aperturas palpebrales hacia abajo, filtrum corto, boca pequeña, paladar alto, piezas dentales desiguales, pequeñas, tórax asimétrico, genitales femeninos Tanner 1. Cifoescoliosis, pliegue palmar transversal, clinodactilia bilateral, sindactilia de 2do y 3er orjejos. Reducción de 3er orjejo. En piel presenta múltiples manchas hiperpigmentadas, hipopigmentadas y mongólicas extensas.

**Resultados.** Cariotipo con fórmula cromosómica mos 92,XXXX[25]/46,XX[5].

**Discusión.** El porcentaje de mosaicismo encontrado en esta paciente es alto y en teoría debería asociarse a un cuadro fenotípico severo, se debe tomar en consideración que la muestra es obtenida de sangre periférica, que proviene de mesodermo, sabemos que esto no refleja el porcentaje en otros tejidos o capas germinales, lo que puede explicar la variabilidad de

manifestaciones en pacientes con mosaico. Sería de gran utilidad revisar otros tejidos para determinar la variabilidad del porcentaje de mosaicismo y correlacionar con las manifestaciones de la paciente.

**Conclusiones.** A pesar de las nuevas técnicas diagnósticas como aCGH, que las guías recomiendan para el inicio del abordaje de síndrome dismórfico, este es un caso en el que el cariotipo otorgó el diagnóstico.

### **Bibliografía.**

1. Joanna Bothur-Nowacka, Aleksandra Jezela-Stanek, Katarzyna Zaniuk, Bożenna Goryluk-Kozakiewicz, Małgorzata Krajewska-Walasek, Anna Dobrzańska. 2013. *Pediatrics Polska* 88: 467–471
2. Qinghua Shi† & Randall W. King. 2015. *Nature* 437: 1038-1042.
3. Guc-Scekic M, Milasin J, Stevanovic M, Stojanov LJ and Djordjevic M. 2002. *Clin Genet* 61: 62–65.
4. Tyl H. Taylor, Susan A. Gitlin, Jennifer L. Patrick, Jack L. Crain, J. Michael Wilson, and Darren K. Griffin. 2014. *Human Reproduction Update* 0: 1–11.

## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UN MARCADOR CROMOSÓMICO COMPLEJO CON TRISOMÍA PARCIAL DE LOS CROMOSOMAS 2 Y 4

María de Jesús Gaytán García<sup>1</sup>, Claudia Itzel Cruz Ugalde<sup>2</sup>, David Eduardo Cervantes Barragán<sup>1</sup>, Luz Del Carmen Márquez Quiroz<sup>3</sup>, Edgar Hernández-Zamora<sup>2</sup>, Juana Inés Navarrete Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Hospital Central del Sur de Alta Especialidad PEMEX, <sup>2</sup>Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, <sup>3</sup>Genos Médica. marigenetica@hotmail.com

*Palabras clave:* Cromosoma marcador complejo, Trisomía parcial, microarreglo de SNPs

**Introducción:** Los cromosomas marcadores supernumerarios, son un grupo muy heterogéneo respecto al tamaño, morfología, origen cromosómico y repercusiones clínicas. En general, los más frecuentemente detectados corresponden a pequeños fragmentos constituidos por heterocromatina centromérica, denominados como cromosomas marcadores supernumerarios pequeños (sSMC)(1,2). Los sSMC complejos consisten en material cromosómico derivado de más de un cromosoma. El riesgo de anomalías fenotípicas asociadas con un cromosoma marcador depende de varios factores, incluida la herencia, modo de determinación, origen cromosómico, y la morfología, contenido y estructura del marcador (3). La presencia de un sSMC causa una trisomía o tetrasomía parcial, y el 70% de los portadores de sSMC son clínicamente sanos, mientras que el 30% son anormales. En el 70% de los casos, el sSMC son *de novo*, en un 20% son heredados de la madre, y en un 10% del padre (2). El objetivo de este trabajo es caracterizar un marcador cromosómico complejo por microarreglos.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 37 años de edad, referido al Servicio de Genética por dismorfias, y sospecha de Síndrome de Job por IgE de 13,000. A la E.F., déficit intelectual de leve a moderado, talla baja, P.C 53cm, dolicefalia, pabellones de implantación limítrofe, línea capilar posterior de implantación baja. Cara ovalada, con opacidad corneal, pupilas poco reactivas, hipoplasia medio facial, úvula ancha, cuello ancho y ligeramente alado. Tórax con teletelia, *pectum excavatum*, tórax posterior con elevación de hombro izquierdo y escoliosis. Extremidades superiores: *cubitus valgus* bilateral, limitación a la supinación, manos con hipoplasia tenar, camptodactilia de tercero al quinto metacarpiano, pliegues palmares aberrantes. Extremidades inferiores con ligera espasticidad, plantas con pliegues profundos y aberrantes, sindactilia cutánea parcial entre segundo y tercero bilateral.

**Material y métodos:** Se realizó cariotipo al propósito y a la madre con Bandas GTG con 450 bandas de resolución, además al propósito se le realizó un microarreglo de SNPs 750k CytoScan® (Thermo Fisher Scientific, Inc).

**Resultados:** El cariotipo del propósito mostró un complemento cromosómico 47,XY,+mar. El microarreglo presenta un rearrreglo complejo que

involucra a los cromosomas 2 y 4: arr[GRCh38]2p12p11.2(82,971,182\_88,826,778)x3,4p11q13.2(49,091,755\_67,202,637)x3. La duplicación del cromosoma 2 abarca 61 genes y la del 4 abarca 63 genes. El cariotipo de la madre fue 46,XX.

**Discusión:** En el análisis global del genoma del propósito se encontró ganancia de material genético de dos cromosomas diferentes, lo que genera trisomías parciales de 2p12p11.2 y de 4p11q13.2. El hallazgo del sSMC en el cariotipo fue fundamental para caracterizar la composición de la doble trisomía parcial, así ambos estudios, cariotipo y microarreglo ayudan a entender el origen cromosómico del marcador. El padre falleció por lo que no podemos saber si fue heredado o *de novo*. Se propone que el origen de este marcador complejo, pudiera haber sido secundario a una translocación recíproca de los cromosomas 2 y 4, para esto en el seguimiento se hará cariotipo a las hermanas intentando dilucidar el origen del marcador. Hasta el momento hemos encontrado dos genes propuestos para déficit intelectual presentado por el pacientes son *VAMP8* y *RNF181* reportados en un caso de trisomía parcial 2p11.2.(4). Es importante la correlación cariotipo-genotipo-fenotipo para la caracterización de casos de sSMC. Es claro que el fenotipo del paciente involucra a más genes encontrados que aún debemos correlacionar.

**Conclusiones:** Para caracterizar el origen cromosómico molecular de un marcador complejo, además del cariotipo es necesario de estudios moleculares como son los microarreglos.

**Agradecimientos.** A los pacientes involucrados.

### Bibliografía

1. Liehr *et al.* 2013. Complex Small Supernumerary marker Chromosomes – An Up date. *Molecular Cytogenetics*, 6:46
2. Jafari-Ghahfarhoki H, et al. 2015. Small supernumerary marker chromosomes and their correlation with specific syndromes. *Adv Biomed Res.* 2015 Jul 27;4:140
3. Marchina *et al.* 2003. Molecular and cytogenetic characterization of extra-structurally abnormal chromosomes (ESACs) found prenatally: outcome and follow-up. *Prenat Diagn* 2003;23(12):959-963.
4. Jun *et al.* 2014. Interstitial microduplication at 2p11.2 in a patient with syndromic intellectual disability: 30-year follow-up. *Molecular Cytogenetics.* 7;52.

## COLOBOMA BILATERAL Y PIEBALDISMO EN PACIENTE CON DELECIÓN INTERSTICIAL 4q12q21

Kiabeth Robles Espinoza<sup>1</sup> Shadai Chávez López<sup>1</sup> Areli López Uriarte<sup>1</sup> Gloria B. García Castañeda<sup>1</sup>  
Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>

Depto. de Genética<sup>1</sup> Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”  
UANL

*Palabras clave: Delección intersticial, Cromosoma 4, Delección 4q, Coloboma, Piebaldismo*

**Introducción:** Las deleciones de 4q se presentan en 1 de cada 100,000 nacimientos, se clasifican en terminales cuando abarcan de 4q31-34 y en proximales al involucrar 4q11q31. Las características clínicas incluyen: dismorfias faciales, cardiopatías congénitas, alteraciones esqueléticas y gastrointestinales, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y retraso de crecimiento. Hasta el 2014 se habían reportado 13 casos con delección intersticial 4q12q21. Se presenta el caso de una paciente con esta alteración estructural.

**Caso clínico:** Femenino de 24 horas de vida interconsultada por presentar, hipertelorismo y antecedente prenatal de agenesia de cuerpo calloso. Es la segunda gesta de madre de 35 años y primera gesta de padre de 44 años, no consanguíneos. Adecuado control prenatal. El ultrasonido de los 7 meses de gestación reporta disgenesia de cuerpo calloso, sin evidenciar otro defecto. Culmina a las 39 SDG vía cesárea electiva, APGAR 9/9, P: 2.4 kg (p3), T: 46cm (p10) PC:32.6 cm (p10). Exploración física: fontanela anterior grande y comunicada con metópica, implantación alta del cabello anterior, pico de viuda, estrechamiento bitemporal, fisuras palpebrales cortas orientadas hacia abajo, coloboma inferior en iris derecho. Nariz corta, columela ancha, filtrum largo y marcado, labios delgados, microstomía, paladar hendido completo y central, microretrognatia, pabellones auriculares displásicos de implantación baja y rotación posterior, redundancia nucal, tórax longilíneo, cardiopulmonar sin soplos, pezones bajos, abdomen plano, genitales femeninos normales, hoyuelo sacro, dorso íntegro, extremidades íntegras, pliegues palmares profundos, con almohadillas persistentes; signo de la sandalia presente y uñas profundas en orfejos. Tamiz neonatal ampliado (metabólico, auditivo y cardiaco) normales. Se solicita: aCGH, interconsulta a oftalmología, radiografía AP de tórax y ecocardiograma. La paciente acude a consulta al mes de vida con reflujo gastroesofágico grave y falla de medro, P 2.4 kg(-4.3DE), T44 cm (-4.3DE), PC 35cm (p25). La evaluación oftalmológica corrobora coloboma de iris derecho, así como izquierdo. Ante

la presencia de múltiples defectos congénitos, se realizó cariotipo bandas GTG en sangre periférica, reportando un complemento cromosómico 46, XX,del(4)(q12q21). A los 2 meses de vida se evidencia mechón blanco en la frente, hernia inguinal derecha con peristalsis presente y botón de gastrostomía. Se inicia asesoramiento y se solicita cariotipo a ambos padres. Se realizará ecocardiograma, funduplicatura y plastía inguinal.

**Conclusiones:** En el presente caso existe indicación para realizar arreglos de CGH, sin embargo, se pudo evidenciar por citogenética convencional la alteración cromosómica estructural. Los datos reportados como manifestaciones más frecuentes en esta delección son: retraso psicomotor, hipotonía, dificultades en aprendizaje y lenguaje, falla de medro, dificultades para alimentarse, piebaldismo, defectos congénitos, fontanelas anteriores amplias y paladar hendido. En menor proporción se reportan: colobomas y hernias inguinales. En el presente caso es necesario realizar microarreglos, ya que en las deleciones intersticiales de 4q, aún no hay una región crítica establecida ni una correlación genotipo fenotipo clara. Genes asociados cuya haploinsuficiencia se ha encontrado en casos previamente reportados de deleciones similares al presente son: *KIT*, *AMTN*, *ENAM*, *AMBN*, *BMP3*, *BMP2K*; por lo cual es necesario realizar dicha evaluación en nuestra paciente para conocer los puntos de recombinación de la delección.

### Bibliografía:

1. Hemati P, du Souich C, Boerkoel CF. 2015. Am J Med Genet Part A 167A:231–237.
2. Hemati P, du Souich C, Boerkoel CF. 2015. Am J Med Genet Part A 167A:231–237.
3. P.M. Middlemiss, E.M. Strehle, D. Gurudutt, S.L. Wynn1 and B.A. Searle. 2011. The Open Genomics Journal 4, 10-15
4. E.M Strehle, P.M Middlemiss. 2007. Genetic Counseling, Vol.18, no2,189-199

## SÍNDROME DELECCIÓN CROMOSOMA 4q TERMINAL REVISIÓN DE CASO Y DE LA LITERATURA

María Cristina Hernández Medrano, Silvia María del C. Arenas Díaz, Mónica Díaz García, Ma. Teresa Bautista Tirado, María de la Luz Arenas Sordo.

Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra. crismdrno@gmail.com, mlarenassordo@hotmail.com

*Palabras clave: Cromosopatía, dismorfias, retraso global del desarrollo*

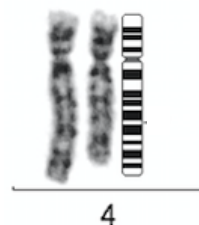
**Introducción.** El retraso global del desarrollo, las dismorfias faciales y las malformaciones son una causa frecuente de consulta en el Servicio de Genética, que requieren de abordaje cuidadoso. Actualmente, el estudio de primera línea para el diagnóstico de esta entidad, son los microarreglos o los exomas dirigidos. Dado que, en esta Institución, no se cuenta con ellos, se realiza cariotipo a los pacientes que presentan RGD con dismorfias faciales y malformaciones.

El retraso global del desarrollo se define como la incapacidad de alcanzar los hitos del desarrollo estimados para la edad en dos o más áreas del desarrollo<sup>1</sup>. Este diagnóstico solo aplica para niños menores a cinco años, ya que posteriormente se considera déficit intelectual. La incidencia estimada de niños con diagnóstico de retraso global del desarrollo es de 1- 3%. Esta condición puede ser la primera manifestación, acompañarse de otras malformaciones congénitas o alteraciones neurológicas, lo que hace de este diagnóstico una entidad heterogénea para la que no siempre se tiene un diagnóstico preciso. El síndrome de delección terminal 4q tiene una incidencia estimada de 1 por cada cien mil individuos<sup>2</sup>

**Caso clínico.** Paciente femenina que a los 12 años de edad acude a valoración por el servicio de genética, previamente valorada en comunicación humana por retraso del lenguaje. Originaria de Orizaba, Veracruz. Consanguinidad y endogamia negados. Producto de la gesta 2, obtenida vía abdominal a las 37 semanas de gestación por preeclampsia. La madre se realizó 3 ultrasonidos durante el embarazo, reportando desde la semana 24 retraso en el crecimiento intrauterino. Talla al nacimiento 39 cm, peso de 1550 gramos con APGAR 8/9. Requiere internamiento durante 30 días por peso bajo para edad gestacional y antecedente de restricción del crecimiento intrauterino.

**Métodos.** Se realizó cariotipo convencional con la técnica de bandas GTG, analizándose 25 metafases con una resolución aproximada de 400- 500 bandas. Se realizó audiometría y se envió a valoración neurológica.

**Resultados.** Se obtuvo un complemento cromosómico 46,XX,del(4)(q31) en todas las metafases analizadas. Se obtuvo un coeficiente intelectual total de 50, correspondiendo a la categoría de déficit intelectual leve. En la audiometría se obtuvieron curvas correspondientes a hipoacusia superficial de tipo conductivo.



*Fig. 1. Cariotipo realizado a la paciente mediante la técnica de bandas GTG demostrando la delección terminal de 4q*

**Tabla 1. Comparación entre probando y síndrome delección 4q terminal**

	Literatura	Probando
RGD	X	X
Hipoacusia	X	X
Paladar hendido	X	
Secuencia Pierre Robin	X	
Talla baja	X	X
Anomalías dentales	X	X
Alteraciones extremidades	X	X

**Discusión.** Las características descritas en la literatura y las de nuestra paciente, corresponden al síndrome secundario a la delección terminal 4q. Las características clínicas varían por la longitud de la delección. La paciente que estudiamos no presenta LPH ni Secuencia Pierre Robin.

**Conclusiones.** Los pacientes con malformaciones, RDG/ déficit intelectual son candidatos a estudios cromosómicos ya que debe descartarse alteración cromosómica como fue el caso presente.

### Bibliografía.

1. Vasudevan Pradeep, Suri Mohnish. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. 2017. CME. Vol 17, No 6: 558- 61.
2. Strehle Eugen- Matthias, Yu Linbo, Rosenfeld A. Jill, Donkervoort Sandra, Zhou Yulin, et al. 2012. Genotype-phenotype analysis of 4q deletion syndrome: Proposal of a critical region. Am J Med Genet Part A

## MONOSOMÍA 5p Y TRISOMÍA 18q EN MOSAICO ASOCIADAS A MONOSOMÍA 18p

Cruz-Alcívar R<sup>1</sup>, Cordero Padilla NE<sup>1</sup>, Márquez Quiroz LC<sup>1</sup>, Azotla Vilchis CN<sup>1</sup>, Jáuregui Pérez EM<sup>2</sup>, Bravo Aguilar ES<sup>2</sup>, López Valdez JA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética y Microarreglos, Genos Médica.

<sup>2</sup>Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes. [robalcivar@gmail.com](mailto:robalcivar@gmail.com)

*Palabras clave: Mosaicismo, monosomía 5p, trisomía 18q, monosomía 18p.*

**Introducción.** La monosomía parcial del cromosoma 5 (5p-), terminal o intersticial, se encuentra *de novo* en el 80% de los casos de Síndrome de Cri du chat. Menos del 5% se origina por translocaciones *de novo* u otros rearrreglos complejos. En el 10-15% de los casos, las deleciones resultan de la segregación de rearrreglos cromosómicos balanceados en alguno de los padres [1]. Por otro lado, la trisomía 18q pura es rara y las características clínicas se sobrelapan con las de la monosomía 18p e incluyen discapacidad intelectual, retraso del crecimiento, dismorfias faciales y cardiopatía congénita [2,3]. Aquí presentamos el caso de un paciente con monosomía 5p y trisomía 18q en mosaico, asociadas a una monosomía constitutiva de 18p.

**Caso clínico.** Masculino de 2 años de edad, hijo de padres jóvenes no consanguíneos, producto de la G3, obtenido a las 42sdg por parto eutócico, peso 2,800gr (p=75) y talla 52cm (p=25). Hospitalizado a los 2 meses por hipertensión pulmonar severa, PCA, CIA y ERGE. Historia de infecciones respiratorias frecuentes y retraso global en el neurodesarrollo. A la exploración física con peso 8,830gr (p<3), talla 77 cm (p<3) y PC 43 cm (p<3), hipoactivo, hiporeactivo, antecedente de llanto como maullido de gato, braquicéfalo, cara redonda, implantación de línea anterior del cabello alta, hipertelorismo, epicanto, puente nasal ancho, nariz corta, narinas antevertidas, paladar alto, retrognatía, pabellones auriculares con pits preauriculares bilaterales, cuello corto, con piel redundante en nuca, soplo cardiaco, hernia inguinal izquierda, dermatoglifos aberrantes, pliegue palmar transversal y clinodactilia de 5to dedo. USG transfontanelar con disminución del volumen cerebral. USG renal con hipoplasia renal izquierda.

**Material y métodos.** Se realizó estudio de FISH, con sonda comercial *CTNND2* (5p15.2), *UBE2QL1* (5p15.31) y sonda control LSI *SOTOS* (5q35), CytoCell; Cariotipo bandas GTG en sangre periférica y microarreglo de SNPs 750k CytoScan® (Thermo Fisher Scientific, Inc).

**Resultados.** El análisis de FISH reveló dos líneas celulares, una con material adicional en el brazo corto del cromosoma 5, sin señal para *CTNND2* y

*UBE2QL1* y otra con ambos cromosomas 5 normales, adicionalmente la tinción con DAPI reveló un isocromosoma de brazos largos del 18. El cariotipo presentó el siguiente complemento cromosómico: 46,XY,i(18)(q10)[34]/45,XY,der(5)t(5;18)(p14.1;q11.2),-18[16]. El microarreglo corroboró las tres alteraciones a nivel de dosis génica: arr[GRCh38] 5p15.33p14.1(113,461\_26,326,408)x1[0.4],18p11.32 p11.21(136,226\_15,181,209)x1,18q11.1q23(21,024,891\_80,199,570)x3[0.6]

**Discusión.** Podemos sugerir para el origen de este rearrreglo un error meiotico que llevó a la formación del isocromosoma 18q (línea celular predominante) y posteriormente un evento postcigótico que dio lugar a la translocación t(5;18) entre un 5 normal y el isocromosoma 18q que junto con la pérdida inmediata del derivativo 18 originó la segunda línea. La deleción terminal 5p15.33-p14.1 de 26 Mb encontrada en mosaico incluye la región crítica del Síndrome de Cri du Chat (MIM# 123450) que clínicamente se puede manifestar con llanto agudo, discapacidad intelectual, microcefalia, bajo peso al nacer, hipotonía y problemas de alimentación. La deleción terminal constitutiva de 15 Mb de 18p tienen una presentación variable que incluye dismorfismo facial, retraso en el crecimiento postnatal y discapacidad intelectual. La duplicación en mosaico de 18q11.1-q23 puede manifestarse con retraso en el crecimiento intrauterino, facies característica, cardiopatía congénita, y retraso psicomotor.

**Conclusiones.** Reportamos un caso único de Síndrome de Cri du chat que ejemplifica cómo la complejidad del rearrreglo (tamaño de los segmentos, ganancia o pérdida de otros genes y la presencia de mosaicismo) explican la variabilidad fenotípica. Además, nos demuestra que el cariotipo y el FISH aún en la época del microarreglo siguen siendo necesarios para caracterizar los rearrreglos complejos.

### Bibliografía.

1. Heng Gu, et al. 2013. PLoS One. Oct15;8(10):e76985.
2. Turleau C. 2008. Orphanet J Rare Dis. Feb 19;3:4.
3. Del GaudioL, Striano S, Coppola A. 2014. Am J Med Genet A. Dec;164A (12):3148-53.



## SÍNDROME DE HAPLOINSUFICIENCIA DE *ACTB* EN UNA PACIENTE CON MICRODELECCIÓN 7p22.1

Melania Abreu-González<sup>1</sup>, Aldo Eugenio Pestarino Meza<sup>2</sup>, Carlos Alberto Antillon Ferreira<sup>3</sup>, Víctor Flores<sup>1</sup>, Roberto Cruz Alcivar<sup>4</sup>, Luz del Carmen Márquez Quiroz<sup>4</sup>, Cuauhtli Nacxiti Azotla Vilchis<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio Secuenciación Masiva, Genos Médica, <sup>2</sup>Servicio Pediatría Hospital Español, <sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica Hospital Español, <sup>4</sup>Laboratorio de Citogenética y Microarreglos, Genos Médica.

[melania.abreu@genosmedica.com](mailto:melania.abreu@genosmedica.com)

*Palabras clave:* talla baja, delección 7p22.1, haploinsuficiencia *ACTB*

**Introducción.** La secuenciación del exoma y los microarreglos de SNPs de alta resolución son herramientas muy útiles para el diagnóstico preciso de la talla baja sindrómica. El microarreglo permite identificar genes sensibles a dosis, cuyas pérdidas o ganancias pueden explicar el fenotipo de los pacientes. La microdelección de 7p22.1 tiene muy baja prevalencia con solo 28 casos reportados, a través de los cuales se ha podido determinar que la haploinsuficiencia de *ACTB* [MIM 102630] condiciona falla para crecer, retraso psicomotor y dismorfias faciales [1]. En este trabajo se describe una paciente con retraso en el crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor y dismorfias en la que se identificó una microdelección en 7p22.1 que involucra al gen *ACTB*.

**Reporte de Caso.** Femenino de 30 meses, producto de G1 de padres jóvenes, no consanguíneos. Embarazo con adecuado control prenatal, en tratamiento desde las 16 sdg con heparina de bajo peso molecular por insuficiencia placentaria. Se realiza cariotipo en líquido amniótico por retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) con resultado: 46,XX[20]. Obtenida vía abdominal a las 33 sdg por preclampsia severa y RCIU, peso 1100gr, talla 36cm, Apgar 9/9. Permaneció 2 meses en la terapia intensiva neonatal. Presenta pobre incremento ponderal y retraso psicomotor. A la exploración con edad aparente menor a la cronológica, peso (<p.3, 6,700gr) y talla (<p.3, 75cm), microcefalia (<p.3, 42.5cm), facie élfica, ojos grandes, con pestañas muy largas, nariz bulbosa, filtrum plano, labios delgados, paladar alto, micrognatia, adecuada implantación de pabellones auriculares. Tórax asimétrico con soplo cardíaco. Abdomen blando no doloroso. Extremidades con hipotonía e hiperlaxitud, clinodactilia bilateral. El ecocardiograma se reporta con estenosis de la rama derecha de la arteria pulmonar. Se inicia abordaje de talla baja en endocrinología con edad ósea, perfil tiroideo, gasometría e IGF1 dentro de parámetros normales, por lo que se refiere a Genética para valoración.

**Material y Métodos.** 1. Se realizó estudio de exoma dirigido mediante TruSeq Rapid Exome (Illumina, Inc) y análisis bioinformático. 2. Se practicó microarreglo de SNPs con la tecnología 750k CytoScan® (Thermo Fisher Scientific, Inc) cuyos datos se analizaron en el Software ChAS v3.3, utilizando el genoma de referencia GRCh38 y diversas bases de datos. 3. Se completó el estudio

familiar con cariotipo y microarreglo 315k CytoScan® en ambos padres.

**Resultados.** El exoma dirigido con análisis bioinformático en 97 genes asociados a talla baja idiopática, retraso en el crecimiento intrauterino y postnatal no identificó variantes patogénicas en los genes analizados. Sin embargo, el microarreglo detectó una delección intersticial de 0.4Mb en la región cromosómica 7p22.1 afectando 104 marcadores y 10 genes, compatible con la fórmula  $\text{arr}[\text{GRCh38}]7\text{p}22.1(5,412,700\_5,828,930)\times 1$ . Esta delección se considera patogénica pues involucra al gen *ACTB*. El microarreglo y cariotipo en ambos padres fue normal.

**Discusión.** La paciente presenta una microdelección intersticial *de novo* en la región 7p22.1. Las delecciones reportadas en esta región abarcan de 0.37 a 1.5Mb y la región crítica se ha acotado al gen *ACTB*, el cual codifica para  $\beta$ -actina, una proteína ubicua altamente conservada e involucrada en diversos procesos de motilidad celular. Se ha podido comprobar que diferentes tipos de variantes heterocigotas en este gen exhiben fenotipos similares, pero con diferencias clínicas identificables [2], es así como aquellas con efecto dominante negativo se asocian al síndrome de Baraitser-Winter [MIM 243310] caracterizado por dismorfias craneofaciales, retraso psicomotor y crisis convulsivas. La duplicación de *ACTB* genera retraso psicomotor y del lenguaje, dismorfias faciales y malformaciones esqueléticas mientras que la haploinsuficiencia se manifiesta con retraso psicomotor, talla baja y microcefalia.

**Conclusiones.** Este trabajo permite ampliar el fenotipo asociado a la haploinsuficiencia de *ACTB*, pues  $\beta$ -actina participa como componente de las sinapsis neuronales y en procesos de crecimiento celular y proliferación [3], lo que explica el retraso psicomotor y del crecimiento de estos pacientes.

### Bibliografía.

1. Palumbo O, Accadia M, Palumbo P, Leone MP, Scorrano A, et al. 2018. Eur J Med Genet. 61(5):248-252
2. Shimojima K, Narai S, Togawa M, Doumoto T, Sangu N, et al. 2016. Eur J Med Genet. 59(10):502-6.

## ISODISOMÍA UNIPARENTAL DEL CROMOSOMA 9: REPORTE DE UN CASO

Renée Barreda Fierro<sup>1</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>2</sup>, Victoria del Castillo Ruíz<sup>1</sup>, Verónica Ulloa Avilés<sup>3</sup>, María del Pilar Navarrete Meneses<sup>3</sup>, Paulina Alvarez<sup>1</sup>, Emiy Yokoyama Rebollar<sup>1</sup>.

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; 2. Médico Interconsultante / Jefe de Enseñanza CRIT, Chiapas; 3. Laboratorio de Genética y Cáncer, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México,  
reneebarreda@gmail.com

*Palabras clave: disomía uniparental, isodisomía, cromosoma9*

**Introducción.** La disomía uniparental (DU) es una situación en la que ambas regiones o segmentos cromosómicos homólogos se originan a partir de un solo progenitor,<sup>1</sup> la cual puede influenciar el fenotipo mediante diferentes mecanismos. Uno es en el caso de la isodisomía, ya que el riesgo para enfermedades recesivas se aumenta por la homocigosidad de los genes recesivos. Otro sería la impronta genómica, que modula la función de genes como resultado del sexo del padre transmisor.<sup>2</sup> En este trabajo, se describe a una paciente que acudió a consulta de genética para valoración por discapacidad intelectual, epilepsia focal motora sin alteración del estado de alerta, hipotonía generalizada y talla por arriba de talla blanco familiar, en quien se identificó una isodisomía uniparental del cromosoma 9.

**Reporte de caso.** Femenino de 5 años 8 meses, gesta 1, ambos padres de 27 años, sanos, no consanguíneos, no endogámicos. Embarazo con control prenatal regular; a las 36SDG se reporta oligohidramnios por ultrasonido. Se obtiene vía abdominal a las 38SDG por ruptura prematura de membranas, peso 2,200gr, talla 45cm. Cuadro inicia a los 4 meses con hipotonía y retraso psicomotor. A la exploración cejas arqueadas, tendencia a la sinofris, epicanto interno e inverso bilateral, fisuras palpebrales cortas hacia arriba, nariz bulbosa, base ancha, columnela corta, pabellones auriculares con antihélix prominente, micrognatia, teletelia, Tanner púbico II, clinodactilia bilateral del quinto dedo, acortamiento y desviación lateral de 1er orjejo bilateral, hipotonía generalizada. Cariotipo 46,XX [100] con 450-550 bandas de resolución. Resonancia magnética cerebral con probables zonas de gliosis focales en sustancia blanca subcortical frontal y asimetría ventricular supratentorial de tipo inespecífico. Electroencefalograma muestra lentificación generalizada con predominio de frecuencias delta y aislada actividad epileptiforme en la región fronto-central derecha y frontal izquierda. Potenciales evocados visuales anormales con alteración en la vía por disminución de amplitud del potencial cortical en forma bilateral. Ultrasonido pélvico donde no se logra demostrar ovario derecho.

**Material y métodos.** Se obtuvo ADN genómico. Se realizaron microarreglos de SNPs-Array46 con 450 mil marcadores CNVs, cubriendo el 80% de los genes RefSeq; con 200,400 SNPs y 550,000 marcadores no polimórficos. Se analizaron los datos con el software ChAS 3.3. Para la interpretación de los resultados se utilizaron las bases de datos: DGV, Cytogenomic Array Group CNV Database. Ensembl Resources, OMIM, UCSC, ClinGen, ClinVar y CHD wiki.

**Resultados.** Se reportó ausencia de heterocigosidad (AOH) en todos los marcadores contenidos en el cromosoma 9, afectando 1,074 genes, la AOH en este caso esta dada por una isodisomía uniparental. Se realizó FISH para centrómero del cromosoma 9 en búsqueda de una trisomía en mosaico, sin embargo, en 150 núcleos no encontramos la trisomía (nuc ish (D9Z5X2) [150]).

**Discusión.** Los casos reportados en la literatura con DU que presentan datos clínicos característicos son aquellos en los que se encontró una trisomía del cromosoma 9 en mosaico. La clínica observada tiene un espectro amplio y variable, desde peso bajo al nacimiento, retraso en el desarrollo, características físicas como microcefalia, hiperlaxitud articular, pabellones auriculares de implantación baja, paladar hendido, anomalías esqueléticas de cráneo, manos y pies, entre otras patologías en órganos como corazón, riñón, cerebro, sistema nervioso central, tracto genitourinario, digestivo y músculos (hipertonía). El fenotipo observado puede variar entre individuos y no se correlaciona con la proporción del mosaico.<sup>3</sup> En la literatura, hasta el 2015, existían solo 10 casos reportados de DU materna del cromosoma 9, y en ninguno de los casos se reportó patología asociada, a pesar de que esta podría estar dada por genes maternos improntados. También existen dos pacientes reportados con isodisomía uniparental de origen paterno y trisomía del cromosoma 9 en mosaico, que presentan retraso en el desarrollo severo y dismorfias, en los cuales se propone que el fenotipo pudiera estar dado por genes recesivos con involucro en el desarrollo o crecimiento.<sup>3</sup> Otros pacientes reportados con isodisomía presentan características clínicas también asociado a mutaciones en genes recesivos.<sup>2</sup>

**Conclusión.** En la literatura los reportes de disomía uniparental del cromosoma 9 reportan fenotipos clínicos alterados sólo en los casos de origen paterno y asociados a trisomía en mosaico, sin embargo, la posibilidad de que la causa sea la pérdida de heterocigosidad en genes recesivos, no se puede descartar. Por lo que se plantea la posibilidad de que en nuestra paciente la clínica se pudiera explicar por genes recesivos localizados en el cromosoma 9 y/o que la isodisomía sea de origen paterno.

### Bibliografía.

1. Yamazawa K. Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet.* 2010 Aug 15;154C(3):329-34.
2. Bjorck EJ, et al. Maternal Isodisomy of Chromosome 9 With No Impact on the Phenotype in a Woman With Two Isochromosomes: i(9p) and i(9q). *Am J Med Genet.* 1999 Nov 5;87(1):49-52.
3. Ma J, et al. Birth of a child with trisomy 9 mosaicism syndrome associated with paternal isodisomy 9. *Mol Cytogenet.* 2015 Jun 26;8:44.

## REPORTE DE UN CASO DE TRIGONOCEFALIA ASOCIADO CON DELECIÓN DEL CROMOSOMA 9p23 DE NOVO.

Omar Spencer Aguilar Reyes<sup>1</sup>, Linda Beatriz Muñoz Martínez<sup>1</sup>  
Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup> Constanza García Delgado<sup>1</sup>

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

[omar\\_spencer\\_a@hotmail.com](mailto:omar_spencer_a@hotmail.com)

Palabras clave: *Síndrome de delección 9p, delección 9p23, Craneosinostosis.*

**Introducción.** Las delecciones terminales de la región 9p23 son poco frecuentes, 1:100,000 nacidos vivos, considerándose como una enfermedad ultrarara; las manifestaciones clínicas asociadas son trigonocefalia, discapacidad intelectual severa (DI), hipotonía, hipertelorismo pabellones auriculares dismórficos de implantación baja, fisuras palpebrales ascendentes, epicanto, puente nasal plano, narinas antevertidas, microstomía, micrognatia, filtrum largo, cuello corto, teletelia, uñas cuadradas hiperconvexas, braquidactilia o clinodactilia, hipopigmentación de la piel y anomalías genitales. Con menor frecuencia, se han visto otras malformaciones, que incluyen defectos cardíacos, hernia inguinal, onfalocelo, atresia de coanas y escoliosis.<sup>(1)</sup> Se presenta un caso de una niña con trigonocefalia y discapacidad intelectual en la que se encontró una delección del cromosoma 9p23 de novo.

**Objetivo:** Realizar el primer reporte en México de una paciente con trigonocefalia por síndrome de delección 9p23.

**Caso clínico.** Femenino de 10 años, hija de padres jóvenes al momento de la concepción, no consanguíneos. Producto de la gesta 1, madre de 21 años, padre de 23 años, aparentemente sanos. Amenaza de aborto en el primer trimestre con manejo inespecífico, cursó con preeclampsia a partir de la semana 36 de gestación. Obtenida a las 41 semanas de gestación por vía abdominal por falta de progresión del trabajo de parto, peso 3,300 g, talla 49 cm. Al exploración física se observa sutura metópica prominente, trigonocefalia, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, pabellones auriculares con hélix plegado, cardiovascular con soplo holosistólico grado II en foco tricuspídeo, tibias con varo bilateral, braquidactilia del 4to. dedo bilateral. Se realizó resonancia magnética nuclear contrastada encontrándose quiste retrocerebeloso que se extiende en el trayecto del seno transversal izquierdo, tallo cerebral de menor diámetro ventro dorsal. Tomografía de cráneo simple con cierre de la sutura metópica, quiste retrocerebeloso, área hipodensa en el hemisferio derecho del cerebelo.

**Material y métodos:** Se realizó estudio citogenético en muestra de sangre periférica con técnica de bandas GTG en linfocitos.

### Resultados:

Paciente: 46,XX,del(9)(p23)[25]

Cariotipo paterno: 46,XY,21pstk+[25]

Cariotipo materno: 46,XX[25]

**Discusión:** Los pacientes con craneosinostosis asociada a discapacidad intelectual deben ser valorados por el servicio de Genética como fue el caso de esta paciente con trigonocefalia que nos permitió encontrar la etiología específica. Estas patologías pueden ser causadas por enfermedades monogénicas o trastornos genómicos, lo que llevaría a cambios en el manejo específico de estos pacientes.

### Conclusiones:

Este caso refleja la importancia de identificar a los pacientes con craneosinostosis que requieran ser valorados por el Departamento de Genética con el fin de encontrar una etiología específica, otorgar asesoramiento genético adecuado e incluir asesoramiento genético adecuado.

### Bibliografía.

- 1) Alfi O, Donnell GN, Crandall BF, Derencenyi A, Menon R (1973) Deletion of the short arm of chromosome 9 (46,9p-): a new deletion syndrome. *Ann Genet* 16:17-22.
- 2) Laurie A. Christ, Carol A. Crowe, Mark A. Micale, Chromosome Breakage Hotspots and Delineation of the Critical Region for the 9p-Deletion Syndrome, Department of Genetics and Center for Human Genetics, Case Western Reserve University School of Medicine and Pediatrics, Case Western Reserve University and MetroHealth Medical Center, Cleveland, Am, *J. Human Genet* 65: 1387-135.
- 3) Teebi AS, Gibson L, McGrath J, Meyn MS, Breg WR, Yang-Feng TL (1993) Molecular and cytogenetic characterization of 9p abnormalities. *Am J Med Genet* 46:288-292.

## SÍNDROME DE JACOBSEN: REPORTE DE CASO

Montserrat Quintana Vidaurri, Silvia Arenas Hernández, Ma. Teresa Bautista Tirado,  
Mónica Díaz García, María de la Luz Arenas Sordo

Instituto Nacional de Rehabilitación, [m\\_quinvid@msn.com](mailto:m_quinvid@msn.com), [mlarenassordo@hotmail.com](mailto:mlarenassordo@hotmail.com)

Palabras clave: Síndrome de Jacobsen, Deleción 11q, Cromosomopatía

**Introducción.** La deleción terminal 11q, conocida como síndrome de Jacobsen (JBS) es un desorden genómico poco común asociado con múltiples dismorfias. Las características clásicas del JBS incluyen retraso del crecimiento pre y posnatal, Retraso Global del Desarrollo/ Discapacidad intelectual, dismorfias faciales características y trombocitopenia (1).

El Retraso Global del Desarrollo (RGD) se define como la discapacidad en dos o más de los siguientes dominios: motor fino/grueso, lenguaje/habla, cognición y habilidades sociales/personales de la vida diaria (2). La frecuencia de cromosomopatías como etiología del RGD es de 3.7% a 10% en múltiples meta-análisis, por lo que se recomienda la realización de cariotipo como parte del abordaje del RGD aún en ausencia de rasgos dismórficos o características sugestivas de un síndrome específico (2).

**Caso clínico:** Paciente femenino de 3 años 1 mes con padres sanos de 31 y 35 años, APN: G1. Embarazo normoevolutivo de 39 SGD. USG estructural al 2do trimestre con translucencia nucal aumentada, hallazgo descartado en USG posterior. Talla 49 cm, Peso 2,800g, Apgar 9. Tamiz metabólico normal. 20 días internada por sepsis neonatal y hallazgo de CIV. Retraso en desarrollo motor conjugado 40%, lenguaje 43%, cognitivo 18% y AVD 35%. APP: Epistaxis recurrentes con anemia secundaria en enero 2017, CIV + PCA con hipertensión pulmonar secundaria bajo tratamiento con furosemide, espirolactona y captopril y paladar hendido submucoso. Enviada a valoración a Genética por RGD, Síndrome Dismórfico y Cardiopatía Congénita.

**Material y Métodos.** Se evaluó a la paciente a través de interrogatorio y exploración física. Se solicitó cariotipo con bandas GTG para descartar alteración cromosómica. Al observarse una alteración en 11q se corroboraron los hallazgos utilizando sondas FISH subteloméricas TelVysion 11p y 11q y microscopio de fluorescencia. Se revisó la literatura (1,3) correlacionando el cuadro clínico para establecer el diagnóstico.

**Resultados.** Al analizar 25 metafases se encontró:

**46,XX,der(11)t(11;13)(q24;p11.2)pat**

**Discusión.** Las características clínicas de la paciente corresponden a las descritas en la literatura (1), corroborándose la deleción con el estudio cromosómico y el FISH. Como parte del abordaje y con la intención de otorgar el riesgo para embarazos subsecuentes, se realizó cariotipo a ambos padres, encontrándose una translocación balanceada en el padre:

**46,XY,t(11;13)(q24;p11.2)**

**Tabla 1. Correlación clínica de hallazgos en la literatura (1) con hallazgos en exploración**

Discapacidad intelectual/ Retraso Global del Desarrollo (1)		L
Sist. M-E (3/6)	Hipotonía	<input type="checkbox"/>
	Aplanamiento occipital/Braquicefalia	<input type="checkbox"/>
	Frente alta-prominente	<input type="checkbox"/>
Región ocular (5/6)	Cejas escasas	<input type="checkbox"/>
	Hipertelorismo	<input type="checkbox"/>
	Fisuras palpebrales oblicuas- abajo	<input type="checkbox"/>
	Estrabismo	<input type="checkbox"/>
Nariz (4/8)	Ptois palpebral	<input type="checkbox"/>
	Nariz corta	<input type="checkbox"/>
	Puente nasal plano	<input type="checkbox"/>
	Puente nasal ancho	<input type="checkbox"/>
Boca (4/5)	Narinas antevertidas	<input type="checkbox"/>
	Filtrum largo y poco marcado	<input type="checkbox"/>
	Boca en forma de V	<input type="checkbox"/>
	Paladar ojival	<input type="checkbox"/>
Pabellones auriculares (2/3)	Retrognatia	<input type="checkbox"/>
	Pequeños y de implantación baja	<input type="checkbox"/>
Cuello (2/2)	Rotados hacia atrás	<input type="checkbox"/>
	Corto y ancho	<input type="checkbox"/>
	Cuello alado	<input type="checkbox"/>
Corazón (1)	Región tenar hipoplásica	<input type="checkbox"/>
	Involucro cardiaco (CIV)	<input type="checkbox"/>
Miembros inferiores (4/5)	Clinodactilia	<input type="checkbox"/>
	Sindactilia cutánea	<input type="checkbox"/>
	Pies planos y anchos	<input type="checkbox"/>
	1er dedo grande y largo	<input type="checkbox"/>
Alteraciones hematológicas (1)	Trombo/Pancitopenia	<input type="checkbox"/>

**Conclusiones.** Algunas de las indicaciones para solicitar cariotipo en menores de 10 años son malformaciones mayores aisladas, tres o más defectos congénitos menores, presencia de rasgos dismórficos o genitales ambiguos, dificultades para el aprendizaje y RGD/ discapacidad intelectual (4). Con la sospecha clínica de cromosomopatía, y el estudio citogenético, se confirma el diagnóstico de Síndrome de Jacobsen.

### Bibliografía.

- Sheth, F., Datar, C., Andrieux, D., Pandit, A., Nayak, D., et al. Distal Deletion of Chromosome 11q encompassing Jacobsen Syndrome. 2014. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 8:45-49.
- Shevell, M., Ashwal, S., Donley, D. et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. 2003. *Neurology* 60:367-380.
- Mattina, T., Perrottam C., Grossfeld, P. Jacobsen Syndrome. 2009. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 4:9
- Galán, G. Indicaciones del Estudio Genético. 2010. *Protocolos Diagnósticos en Pediatría* 1:18-23.

## FISH EN MUCOSA ORAL EN EL DIAGNÓSTICO DE TETRASOMÍA 12p, A PROPÓSITO DE UN CASO.

Paloma del Carmen Salazar Villanueva<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>2</sup>, Ana Claudia Velázquez, Wong, Haydeé Rosas Vargas<sup>2</sup>, Ma. Antonieta Araújo Solís<sup>1</sup>. 1. Departamento de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, México. 2. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana,

E-mail: paloma\_savi@hotmail.com, alan.cardenasc@imss.gob.mx

**Palabras clave:** Pallister-Killian, tetrasomía 12p, Hibridación *in situ* con fluorescencia.

**Introducción:** El síndrome de Pallister-Killian es un trastorno genético causado por la tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12 en mosaico (1). La región crítica que se ha postulado es 12p13.31(2). El mecanismo que conduce a las líneas celulares del i(12p) aún no se ha determinado, sin embargo se ha propuesto la no disyunción en meiosis materna II o incluso en mitosis postcigótica (1). Todos los casos publicados en la literatura han sido esporádicos (2). Las características clínicas descritas en esta entidad comparadas con las del caso índice se muestran en la tabla 1. Los linfocitos muestran un mayor porcentaje de células cromosómicamente normales y los fibroblastos indican con mayor frecuencia la presencia de i(12p) en mosaico (3).

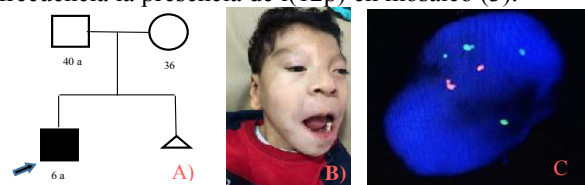


Figura 1: A) Árbol genealógico. B) Caso índice. C) FISH en mucosa oral

**Material y Métodos:** Se realizó abordaje clínico dimorfológico y se solicitó cariotipo bandas GTG en sangre periférica, Microarreglos de alta densidad CytoScan HD y FISH en mucosa oral, (12p13.2 Vysis LSI ETV6 Spectrum green, 21q22.3 Vysis LSI RUNX1 Spectrum orange).

### Resultados:

46,XY[50]. nuc ish12p13(TELX4)[10]/12p13(TELX2)[15]. arr[GRCh37]14q32.33(106223586\_106706124)x3, 22q11.22(22899152\_23262943)x3,12p13.31(8004411\_8142583)x3,Xp11.23(47879110\_47997394)x0,8p11.22(39214641\_39386952)x1,16q24.2(88364066\_88491489)x3

**Discusión:** El cariotipo en sangre periférica a una resolución de 400 bandas no reveló alteraciones numéricas y/o estructurales, debido a la alta sospecha clínica, se solicitó FISH en mucosa oral que demostró la tetrasomía 12p. En la literatura se ha propuesto que el uso de la fitohemaglutinina promueve el crecimiento de células con complemento cromosómico normal sobre las células con la tetrasomía 12p, lo que resulta en la dificultad para detectar el diagnóstico en sangre periférica. El análisis citogenético en otros tejidos, especialmente en fibroblastos y células de mucosa oral, demuestran con mayor frecuencia la tetrasomía 12p en mosaico. Tanto fibroblastos como células de mucosa oral provienen del mismo origen embrionario (4). El FISH en mucosa oral es un método no invasivo y con menor tiempo de procesamiento que ha demostrado ser una herramienta diagnóstica que detecta un mayor número de células con la tetrasomía 12p comparado con linfocitos y fibroblastos.

Tabla 1: Características Clínicas

Características clínicas	Wilkens A, et al (2012)	Paciente
Frontal prominente	+	+
Alopecia fronto-temporal	+	+
Cejas escasas	+	+
Hipertelorismo y telecanto	+	+
Puente nasal deprimido	+	-
Narinas antevertidas	+	+
Filtrum largo	+	+
Extensión de la piel del filtrum hacia el borde bermellón ( <i>Pallister lip</i> )	+	+
Paladar hendido Paladar alto Úvula bifida	+	+
Pabellones auriculares de implantación baja, rotados hacia posterior Fosetas auriculares	+	+
Pezones supernumerarios	+	-
Polidactilia preaxial	+	-
Hipopigmentación/hiperpigmentación	+	+
Epilepsia	+	+

**Conclusiones:** el diagnóstico definitivo del Síndrome de Pallister-Killian es un reto debido a la expresividad variable del fenotipo y a la dificultad de la identificación de la tetrasomía 12p en linfocitos. Sugerimos el uso de FISH en células de mucosa oral como herramienta diagnóstica de Síndrome de Pallister-Killian. En nuestro caso resultó ser útil y permitió brindar un asesoramiento genético integral.

### Bibliografía:

- Karaman B, Kayserili H, Ghanbari A, et al. Pallister Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Molecular Cytogenetics*. 2018; 11:45
- Izumi K, Krantz I. Pallister-Killian Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2014; 166C:406-413
- Wilkins A, Liu H, Park K, Campbell L, et al. Novel Clinical Manifestations in Pallister-Killian Syndrome: Comprehensive Evaluation of 59 Affected Individuals and Review of Previously Reported Cases. *Am J Med Genet Part A*. 2012; 158A:3002-3017
- Paulo J, et al. Uso da FISH em mucosa oral para investigação de mosaicismos com linhagem 45,X. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58/4



## DELECIÓN 13q(13q34→qter) DETECTADA POR MLPA E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO

María De Jesús Zavaleta Abreu, Montserrat Aglae Luna Flores, Irma Monroy Muñoz, Jessica Cristina Armijos Torres, Mónica Aguinaga Rios.

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" SS. Cd. México

mazaval.gen@gmail.com

*Palabras Clave: rearrreglos cromosómicos, FISH, MLPA*

**Introducción:** Los rearrreglos cromosómicos estructurales parentales han sido reportados en 2-5% de las parejas con antecedente de aborto espontáneo recurrente y con antecedente de producto con defectos congénitos (DC) e infertilidad. Dentro de los rearrreglos estructurales se encuentran las translocaciones recíprocas (TR) con una frecuencia de 1/500 personas. Los portadores de estos rearrreglos tienen alto riesgo de descendencia anormal (1,2).

**Material y Métodos:** Se realizó estudio de MLPA con el Kit Salsa MLPA 095 para aneuploidias en cordón umbilical de óbito. El estudio citogenético con bandas GTG se efectuó en linfocitos de sangre periférica a los padres y se realizó estudio de FISH con sonda televisión 13q(orange) Visis Inc.

**Reporte del Caso:** Madre de 13 años de edad con feto de 27.7 SDG por FUM, con hidrops, ascitis, labio y paladar hendido derecho (LPHD), hipertelorismo, pie equino varo bilateral, agenesia renal derecha (ARD); G1 de madre sin antecedentes patológicos, niega consanguinidad.

**Resultados:** La autopsia reporta óbito de 25.4 sem con peso de 1060 g, longitud corporal de 33 cm y perímetro cefálico de 23 cm, braquicefalia, LPHD,ARD, masa encefálica (52g vs 133)(holoventriculo), signos anatómicos de autólisis generalizada a diferentes órganos. Placenta de 260 gr, vellosidades irregulares y edematosas y calcificaciones subtrofoblásticas.

El estudio de MLPA mostró el siguiente resultado:  $rs(18,21) \times 2, (13, X, Y) \times 1$ . El estudio citogenético con bandas GTG, en la madre mostró una translocación recíproca:  $46, XX, t(8;13)(p23.1;q32.3)$  que se corroboró con el estudio de FISH. El cariotipo paterno fue normal.

**DISCUSIÓN:** El estudio de MLPA es muy valioso cuando no se dispone de tejido o sangre en un estado óptimo para realizar el estudio citogenético. Las guías europeas actuales indican que debe realizarse estudio

citogenético a parejas con pérdidas gestacionales recurrentes o por antecedente de feto con DC (3). El cariotipo a los padres es importante para determinar el mecanismo involucrado en la generación del rearrreglo cromosómico, la caracterización del mismo, el asesoramiento genético y el futuro reproductivo de la pareja (3). En este caso, la presencia de una TR en la madre y el análisis de las posibles segregaciones sugiere la presencia de un cromosoma derivativo 13 en el óbito como producto de la segregación adyacente 1, con una monosomía parcial del cromosoma 13( $q32.3 \rightarrow qter$ ) y una duplicación parcial del cromosoma 8( $p23.1 \rightarrow pter$ ), sin embargo, no fue posible confirmar la trisomía parcial 8p23.1. De acuerdo a las características clínicas del paciente y la literatura, en la región del cromosoma 8p23.1 se encuentran genes involucrados en el desarrollo del corazón (*SOX7* y *GATA4*), y en el desarrollo neuronal (*MCPHI*, *TKNS*). Se ha descrito un síndrome de microdelección 13q en el que las manifestaciones clínicas dependen de la región crítica involucrada (13q32), en este paciente las características clínicas que corresponden son holoprosencefalia, AR y LPHD. Los portadores de TR se asocian con un alto riesgo de tener descendencia anormal ya que en la Meiosis el proceso de recombinación puede producir gametos desbalanceados, de acuerdo al tipo de segregación, por lo que debe indicarse el estudio citogenético a los padres (4).

### Referencias:

- 1.-Arumugam B., et al. Balanced Autosoma Translocations in two Women Reporting Recurrent Miscarriage. 2016 J of Clinical and Diag Research Vol-10(12): GD01-GD03.
- 2.-Branch D., Silver R. Practical Work-up and Management of Recurrent Pregnancy Loss for the Front-Line Clinician. 2016 Clin Obst Gynec Vol 59 (3) 535-538
- 3.-Tur-Tores M, et al Genetics of Recurrent Miscarriages and Fetal Loss. 2017. Best Practice and Research Clinical Obstetrics & Gynaecology doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007
- 4.-Chen Chih-Ping, et al Partial monosomy 13q(13q21.32-qter) and partial trisomy 8p 8(p12-pter) presenting with anencephaly and increased nuchal translucency. 2011.Taiwanese J Obst & Gynec50:205-211.



## DELECIÓN 14q12 COMO CAUSA DE MICROCEFALIA ADQUIRIDA Y ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA

Aideé Alejandra Hernández Juárez  
Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad  
Departamento de Genética de la Facultad de Medicina “Dr. José Eleuterio González”  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
[aideeale@hotmail.com](mailto:aideeale@hotmail.com)

*Palabras clave: FOXG1, Rett, microcefalia*

**Introducción.** Las deleciones intersticiales en el brazo largo del cromosoma 14 son relativamente raras (1). Desde el año 2006, gracias a la introducción de los análisis con microarreglos, se pudieron identificar pacientes con deleciones en la región cromosómica 14q12 (2). Existe una variación en el tamaño de las deleciones reportadas, y por lo tanto, también en el fenotipo. Sin embargo, hay características que se comparten, como la hipotonía, microcefalia y retraso en el desarrollo psicomotor (1). La determinación de este síndrome por microdelección permitió identificar al gen *FOXG1* como uno de los genes responsables de una variante del síndrome de Rett (3,4).

**Material.** Paciente masculino de 5 años de edad producto de la quinta gesta de padres aparentemente sanos, no consanguíneos. La madre cuenta con el antecedente de un óbito, el cual presentaba espina bífida e hidrocefalia.

Se obtuvo a las 40 semanas de gestación por parto vaginal eutócico, con un peso de 3010 gramos y una talla de 50 centímetros, normocéfalo. Sin complicaciones, alta conjunta al día siguiente como niño sano.

Inició su padecimiento a los 8 meses de edad cuando la madre nota que el paciente aún no lograba sostén cefálico. Fue valorado por el pediatra de su centro de salud quien lo refiere a neurología y genética por presentar microcefalia y retraso en el desarrollo psicomotor. Al año de edad se agregan crisis convulsivas de difícil control, presentando de dos a tres episodios por semana. Actualmente en tratamiento con ácido valproico y vigabatrina, con disminución en la frecuencia de las crisis convulsivas. A la exploración física presenta microcefalia (perímetro cefálico: 45 centímetros), estrabismo, punta nasal bulbosa, boca en carpa, hipotonía central con espasticidad leve en las extremidades.

**Métodos.** Como parte de su abordaje, se le realizaron estudios de laboratorio y gabinete, entre ellos: tomografía de cráneo, resonancia magnética

de cerebro, perfil TORCH y cariotipo. Todos reportándose normales. Finalmente, se decide solicitar hibridación genómica comparativa a base de microarreglos, mediante la plataforma comercial CentoArrayCyto®750K de Centogene.

**Resultados.** Por análisis de microarreglos se detecta una deleción heterocigota de aproximadamente 600 kb en el brazo largo del cromosoma 14, banda citogenética 14q12, variante clasificada como patogénica.

**Discusión.** La haploinsuficiencia del gen *FOXG1* causa una variante congénita del síndrome de Rett, es por esto, que los pacientes con una microdelección 14q12 presentan un patrón clínicamente reconocible, con características asociadas como microcefalia de origen postnatal, epilepsia y retraso en el desarrollo psicomotor (4). Además, puede haber dismorfías menores a expensas de puente nasal plano, punta nasal bulbosa, boca en carpa y orejas largas (2). Algunas de estas características también presentes en nuestro paciente.

**Conclusiones.** El diagnóstico es necesario para brindar el asesoramiento a la familia, incluido el pronóstico. En este caso se pudo realizar considerando el abordaje general de los trastornos del neurodesarrollo, sin embargo, debido a que es una patología poco frecuente no siempre es posible llegar al diagnóstico.

### Bibliografía.

1. Papa F, Mencarelli M, Caselli R, Katzaki E, Sampieri K, et al. 2008. *Am J Med Genet Part A* 146A:1994-1998
2. Mencarelli M, Kleefstra T, Katzaki E, Papa F, Cohen M, et al. 2009. *Eur J Med Genet* 52:148-152
3. Allou L, Lambert L, Amsallem D, Bieth E, Edery P, et al. 2012. *Eur J Hum Genet* 20:1216-1223
4. Kortüm F, Das S, Flindt M, Morris-Rosendahl D, Stefanova I, et al. 2011. *J Med Genet* 48(6):396-406

## PACIENTE FEMENINA CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y MOSAICISMO DEL CROMOSOMA 14 EN ANILLO, DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y CITOGÉNÉTICA

Silvia María del Carmen Arenas Díaz, Claudia I Cruz Ugalde, José J Vázquez Montante, Mónica Díaz García, Ma Teresa Bautista Tirado, Norberto Leyva García, María de la Luz Arenas Sordo.

Instituto Nacional de Rehabilitación LGII [sarenas\\_mel@yahoo.com](mailto:sarenas_mel@yahoo.com)

*Palabras clave:* cromosoma en anillo, mosaico cromosómico, retraso global del desarrollo

**Introducción.** El cromosoma 14 en anillo es una alteración estructural poco frecuente, se han informado aproximadamente 80 casos, sin embargo es una entidad clínicamente bien caracterizada, las principales alteraciones son: retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), talla baja, microcefalia, escoliosis, anomalías oculares, déficit intelectual, comportamiento agresivo, y epilepsia resistente a tratamiento (1,2). La mayor parte de los casos son *de novo* y de origen paterno (75%) (3).

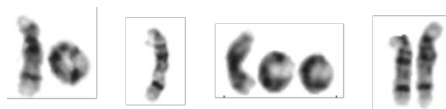
El objetivo del presente trabajo es presentar a una paciente con retraso global del desarrollo (RGD) y la presencia de un mosaico cromosómico con un anillo del cromosoma 14

**Caso Clínico.** Paciente femenina, G1, de 37 SDG, padres jóvenes. USG a los 7 meses con RCIU y oligohidramnios. Peso: 1940 g, Talla: 45 cm, Apgar 9. Internamiento 5 días por hipotermia y bajo peso al nacimiento. Al año seis meses es diagnosticada con epilepsia y RGD, madre refiere regresión del desarrollo motor posterior a evento convulsivos. Al año ocho meses acude al INR. Valorada por rehabilitación es enviada a la consulta de Genética en donde se describe: Marcha independiente, no realiza lenguaje, poco cooperadora, PC: 43 cm(< 3 -4.5 DE ) T: 88 cm(3), braquicefalia con aplanamiento occipital, hipoplasia del hélix, hipoplasia rama ascendente del antihélix, cara ovalada, frente amplia, epicanto inverso, fisuras pequeñas, aparente telecanto, nariz con depresión de la raíz, dorso recto y ancho, base regular, punta bulbosa y hacia abajo, diastema de dientes superiores, paladar ojival, úvula central aparentemente hipoplásica, hipodontia, hiperplasia gingival, tórax simétrico, teletelia, cardiopulmonar sin compromiso aparente, extremidades superiores simétricas, *cubitus valgus* bilateral, clinodactilia de los 5os. dedos de las manos, aparente braquidactilia, extremidades inferiores con acortamiento del 5°. bilateral, genitales con hipoplasia de labios menores, piel con hipertrichosis de predominio en espalda, piel seca.

**Material y Métodos.** Se realizó cariotipo en SP por la técnica habitual, se analizaron 100

metafases con bandas GTG, el complemento cromosómico se reportó de acuerdo al ISCN (2016). Se obtuvo de los padres la autorización para llevar a cabo el estudio a través de la carta de consentimiento informado.

**Resultados.** Se encontró un mosaico cromosómico con cuatro líneas celulares, fig 1: mos 46,XX,r(14)(p11.2q32.3)[77]/45,XX,-14[20]/47,XX,r(14)(p11.2q32.3)x2[1]/46,XX[2]



*Fig 1.- Cariotipos parciales de las diferentes líneas celulares, en donde se observan los cromosomas del par 14.*

**Discusión y conclusiones.** La paciente presenta características clínicas compatibles con las descritas en la literatura. Como en todos los pacientes con enfermedades poco frecuentes, el tratamiento plantea un reto, por lo que el abordaje debe ser multidisciplinario, enfocado a un manejo integral, en este caso en particular, por la presencia de RGD, epilepsia y la falta de desarrollo del lenguaje, así como para ofrecer un adecuado asesoramiento genético a la pareja.

### Bibliografía.

1. Rinaldi B, Vaisfeld A, Amarri S, Baldo C, Gobbi G, Magini P, et al. Guideline recommendations for diagnosis and clinical management of Ring14 syndrome—first report of an ad hoc task force. 2017. Orphanet J Rare Dis [Internet];12(1):69.
2. Giovannini S, Marangio L, Fusco C, Scarano A, Frattini D, Della Giustina E, et al. Epilepsy in ring 14 syndrome: A clinical and EEG study of 22 patients. 2013. Epilepsia ;54(12):2204–13.
3. Zollino M, Ponzi E, Gobbi G, Neri G. The ring 14 syndrome. 2012. Eur J Med Genet [Internet];55(5):374–80.

## SÍNDROME DEL ISODÍCENRICO DEL CROMOSOMA 15 REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Mariana Reyes Rosales<sup>1</sup>, Melania Abreu-González<sup>2</sup>, Roberto Cruz-Alcivar<sup>2</sup>, Sabino Suárez Hortiales<sup>1</sup>,  
Ramón Eduardo Salgado Sangri<sup>1</sup>, Oliver de la Torre García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Naval de Alta Especialidad, <sup>2</sup>Laboratorio de Citogenética, Genos Médica  
[marianareyesrosales@gmail.com](mailto:marianareyesrosales@gmail.com)

*Palabras clave: inv dup (15), idic(15), autismo, epilepsia*

**Introducción:** El isodicéntrico del cromosoma 15 (idic(15)), previamente conocido como síndrome de inversión duplicación del 15 (inv dup 15) [MIM 608636], se presenta en una región del cromosoma 15q conocida por ser inestable, debido a la presencia de DNA repetitivo (1); estas variaciones en el número de copias (CNV) generalmente resultan de errores de recombinación que se producen *de novo*, los cuales pueden ocasionar un idic(15) supernumerario, duplicaciones o triplicaciones intersticiales (2). El idic(15) tiene una incidencia de 1:30,000 recién nacidos vivos y se presenta en ambos sexos por igual (1). Las manifestaciones clínicas incluyen hipotonía central, hiperlaxitud articular, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual de leve a profunda, epilepsia y rasgos autistas (3).

En este caso se describe a un paciente con síndrome idic(15) referido por trastorno del espectro autista y epilepsia.

**Descripción clínica:** Paciente masculino de 4 años 8 meses, producto de gesta 3, madre de 38 años y padre de 37 años referidos sanos, niegan consanguinidad y endogamia. Obtenido por cesárea a las 36 SDG por preeclampsia, no llora ni respira al nacimiento, peso 2,300g (p.10), talla: 45 cm (p.6), PC: 33.5 cm (p.42) apgar 7/9, SA:03. A la exploración física con talla: 96 cm (p.<1); peso: 15.5 Kg (p.<1). conciente, reactivo, sin dismorfias faciales, cardiopulmonar sin compromiso, extremidades inferiores con tono y trofismo disminuido, REMs 3+/4+. Cuenta con resonancia magnética de cráneo normal. Electroencefalograma anormal por presencia de focos irritativos de ondas agudas múltiples en región frontal izquierda y parieto-occipital derecho. Tamiz neonatal ampliado normal. Audiometría normal. Prueba ADI-R corresponde a trastorno del espectro autista. Escala ADOS-2 corresponde con el diagnóstico de autismo.

**Material y Métodos:** Se realizó cariotipo de linfocitos en sangre periférica con bandas GTG y FISH con la sonda de la región Prader Willi/Angelman – LSI *SNRPN/CEP 15 (D15Z1)/PLM* Probe Abbott-Vysis (LSI

control LSI *PML* para la región 15q22 y sonda LSI *D15Z1* para la región 15p11.2).

**Resultados:** El cariotipo con bandas GTG fue 47,XY,+mar[30]. Se realizó FISH que se reportó como 47,XY,+mar.ish idic(15)(q12)(SNRPN+)[30], con el que se corrobora el resultado de 47,XY,+idic(15)(q12)[30]

**Discusión:** El 50% de los cromosomas marcadores son originados del cromosoma 15 y el 80% de estos son por un idic(15). El idic(15) se forma *de novo*, por una duplicación invertida proximal del cromosoma 15, condicionando una tetrasomía 15p y una tetrasomía parcial 15q (1)(2). El fenotipo del paciente concuerda con lo descrito en la literatura para el síndrome idic(15) de origen materno pues es el que se asocia con hipotonía, retraso psicomotor y epilepsia, mientras que el de origen paterno usualmente no presenta manifestaciones clínicas. Es así que se ha propuesto que los genes maternos contenidos en la región de PWS/ASCR tengan un efecto de dosis y que su número de copia normal sea crítico para el adecuado desarrollo y funcionamiento cerebral (3).

**Conclusión:** El idic(15) debe sospecharse en cualquier paciente con trastorno del espectro autista y epilepsia, inclusive en la ausencia de dismorfias o malformaciones, pues el diagnóstico definitivo permite realizar las intervenciones oportunas y seguimiento adecuado, así como poder brindar asesoramiento genético.

### Bibliografía:

1. Verrotti A, Sertorio F, Matricardi S, Ferrara P, Striano P. Electroclinical features of epilepsy in patients with InvDup(15). Seizure [Internet]. 2017;47:87–91.
2. Friedman D, Thaler A, Thaler J, Rai S, Cook E, Schanen C, et al. Mortality in isodicentric chromosome 15 syndrome: The role of SUDEP. Epilepsy Behav [Internet]. 2016;61:1–5.
3. Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). Orphanet J Rare Dis. 2008;3(30):1–7.

# SÍNDROME DE DELECIÓN 18p CAUSADO POR UNA TRANSLOCACIÓN DESBALANCEADA t(18;21)(p11;q11). A PROPÓSITO DE UN CASO.

Luis Enrique Mata García <sup>(1)</sup>, Daniel Alejandro Martínez Anaya <sup>(1)</sup>, Victoria Del Castillo Ruiz <sup>(1)</sup>, Esther Lieberman Hernández\* <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

[luisemg90@gmail.com](mailto:luisemg90@gmail.com)

*Palabras clave: translocación, monosomía 18p, desbalanceado*

## INTRODUCCIÓN.

Las monosomías parciales relacionadas con translocaciones desbalanceadas provocan una presentación clínica y pronóstico de vida variables dependiendo del segmento perdido y de los cromosomas involucrados <sup>(1)</sup>.

En la monosomía parcial 18p, se describe discapacidad intelectual moderada a grave, talla baja, holoprosencefalia por haploinsuficiencia del gen *TGIF* en 18p11.3, hipotricosis por delección de *DYT7* en 18p11 y alteraciones de la conducta como hiperquinesia déficit de atención o esquizofrenia, estos están relacionados con la haploinsuficiencia de *GNAL* en 18p11.21.

La literatura menciona que los pacientes con síndrome de delección 18p cursan con microoftalmos, paladar hendido, sindactilia de manos y pies, pie equino varo y alteraciones genitales entre otras manifestaciones. El pronóstico de la función y la vida es variable y depende de la gravedad del cuadro clínico <sup>(2,3)</sup>.

## REPORTE DE CASO.

Femenino de 2 años 9 meses de edad. Gesta única de madre de 15 años y padre de 18 años al momento del nacimiento. Embarazo normoevolutivo con adecuado control prenatal. Resuelto a término por vía vaginal. Peso 2410 g. Talla 46 cm, APGAR 7/8, requirió maniobras de reanimación avanzadas. Al año de edad se evidencia epilepsia y retraso en neurodesarrollo. Cursa con leve hipotonía, plagiocefalia derecha, pelo escaso, implantación capilar anterior alta, cejas poco pobladas, telecanto, epiblefaron, ptosis palpebral bilateral, labio superior prominente, pabellones auriculares con antihélix hipoplásico, cuello ancho y corto, teletelia, precordio con soplo sistólico y genitales con hipoplasia de labios mayores (Figura 1).

## RESULTADOS.

El estudio citogenético demostró:

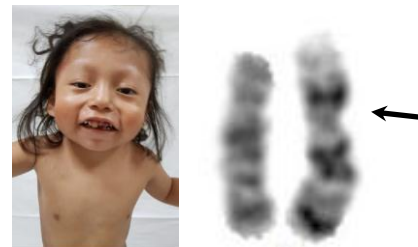
45,XX,der(18)t(18;21)(q10;q10).ish  
der(18;21)(p11.1;q11.1)(D18Z1+;D13Z1/D21Z1-) [15].  
El cromosoma derivativo está conformado por material tanto del cromosoma 18 como del 21.

· Cromosoma 18: pérdida del brazo corto desde pter hasta p11.1 (monosomía parcial de 18p), presencia del centrómero y brazo largo completos.

· Cromosoma 21: pérdida del brazo corto, y centrómero. Brazo largo completo desde q11.1 hasta qter.

Para el FISH se utilizó sonda alfa satélite de los cromosomas 13/21 (Vysis) y 18 (Oncor). El análisis se hizo en metafases.

La madre con un cariotipo normal: 46,XX,16qh+ [15] con resolución de 450-500 bandas, mientras que el padre: 46,XY,del(2)(q14.2q14.2)[20] 500-600 bandas de resolución.



**Figura 1.** (A) Fenotipo facial de la paciente. (B) Cariograma parcial donde se muestra el der(18) t(18;21) (flecha).

## DISCUSIÓN.

Se describe a una paciente con fenotipo neurológico y dismorfológico relacionado con una translocación desbalanceada entre el cromosoma 18 y el cromosoma 21. El cuadro clínico de la paciente se explica por la monosomía parcial de 18p, en la región 21q existen alrededor de 16 genes los cuales no contribuyen al fenotipo de la paciente. <sup>(5)</sup>.

Hasta la fecha se han reportado cerca de 150 casos de monosomía 18p, siendo más común en mujeres con una relación de 3:2 <sup>(6)</sup>. De manera circunstancial se demostró que el padre cursa con una delección intersticial de 2q no relacionada en la patogenia cromosómica de su hija.

## Bibliografía:

- (1) Turleau, C. Orphanet Journal of Rare Diseases, (2008). 3(1), 4.
- (2) de Ravel TJL, et al: Eur J Med Genet 48:189, 2005.
- (3) Wester U, et al, Am J Med Genet 140A:1164, 2006.
- (4) Errichiello et al. Molecular Cytogenetics (2016) 9:21
- (5) Hasi-Zogaj M, et al. Am J Med Genet Part C (2015), 251–264.
- (6) Alkan M, et al. Genet Couns. 2002;13(2):151-6.

## DELECIÓN DE BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 18 Y TRANSLOCACIÓN 11;14. REPORTE DE CASO.

Carolina Ornelas Fuentes<sup>1</sup>, Linda Beatriz Muñoz Martínez<sup>1</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

[carolina.ornelas.fuentes@gmail.com](mailto:carolina.ornelas.fuentes@gmail.com); [rod.moreno.s@gmail.com](mailto:rod.moreno.s@gmail.com)

*Palabras clave: delección 18q, traslocación 11;14, Síndrome Grouchy.*

**Introducción.** El síndrome de delección del brazo largo del cromosoma 18 (18q-) se ha reportado con una incidencia de 1 en 40,000 recién nacidos vivos, se caracteriza por presentar talla baja, dismorfias faciales, deformidades del pie, pabellones auriculares displásicos sin microtia, discapacidad intelectual variable, alteraciones cardíacas, endocrinológicas y genitourinarias, con una variabilidad fenotípica relacionada con el tamaño de la delección (1). Se ha informado que varios pacientes con aberraciones 18q han presentado trastornos endocrinos, en particular diabetes, hipotiroidismo y niveles bajos de inmunoglobulinas (IgA e IgE), así como, el hallazgo sugestivo de trastornos en la hormona del crecimiento. (2). Se presenta un caso de un niño con retraso en el desarrollo psicomotor, criptorquidia bilateral y dismorfias faciales en el que se encontró una delección de brazo largo del cromosoma 18 y una traslocación 11;14.

**Objetivo.** Describir un caso de síndrome de delección de brazo largo de cromosoma 18 que presenta una traslocación 11;14.

**Caso Clínico.** Masculino de 11 meses de edad producto de gesta 2, de padres jóvenes al momento de la concepción, no consanguíneos, hermana de 5 años aparentemente sana. Se realizó control prenatal adecuado, último ultrasonido obstétrico con reporte de placenta previa, por lo que se obtuvo vía abdominal a las 38 SDG, Peso: 1,900 g. (<P3) Talla: 50 cms. (P50) dificultad para respirar al nacimiento, Apgar 8/9. Permaneció hospitalizado una semana para aumento ponderal. Es enviado al servicio de genética por retraso desarrollo psicomotor. A exploración física se encuentra con edad aparentemente menor a la cronológica, frontal abombado, plenitud orbitaria, hipoplasia medio facial, estrabismo ojo derecho, pabellones auriculares de baja implantación, pits retroauriculares bilaterales, paladar alto, genitales hipoplásicos, criptorquidia bilateral, piel seca, linfedema en pies. Desarrollo psicomotor: sonrisa social: 3m. fijación mirada: 6m, Sostén cefálico: 7 m, Somatometría: Peso: 7,700 g. (<P3), talla: 74 cm. (P50), perímetro cefálico: 42.5 cm. (<P3).

**Material y Métodos.** Se realizó árbol genealógico de tres generaciones, historia clínica y exploración física completa, posteriormente se realizó estudio citogenético en muestra de sangre periférica con técnica de bandas GTG en linfocitos.

**Resultados.** Cariotipo paciente: 46,XY,t(11;14)(q21;q24.1),del(18)(q21.3)[25].

Cariotipo mamá: 46,XX[25].

Cariotipo papá: 46,XY[25].

**Discusión y Conclusión.** El síndrome de delección 18q presenta un espectro fenotípico variable, es caracterizado por discapacidad intelectual, talla baja, hipotonía, hipoacusia, alteraciones cardíacas, endocrinológicas y genitourinarias. El paciente presenta un síndrome de delección del brazo largo de cromosoma 18 y una traslocación balanceada *de novo*, aparentemente todas las características clínicas se relacionan con la delección del cromosoma 18 y el fenotipo del paciente es similar a los casos reportados en la literatura. El receptor de galanina GALR1, se encuentra en esta región, el cual es un neuromodulador importante que estimula la secreción de hormona de crecimiento mediante la interacción con receptores de membrana específicos, por lo tanto, la talla baja observada en el paciente probablemente esté relacionada con la haploinsuficiencia de la región que contiene el gen del receptor de galanina, lo que permite realizar un abordaje completo y valorar el uso de hormona de crecimiento de forma temprana, el reporte de la deficiencia de inmunoglobulinas principalmente de IgA e IgE amerita una medición de los niveles con la finalidad de administrar gammaglobulina intravenosa en caso de presentar una infección que ponga en riesgo la vida. Es importante considerar realizar estudio de microarreglos en pacientes con síndrome de delección 18q para una determinación precisa de los puntos de corte.

### Bibliografía.

- Tassano et al. Molecular Cytogenetics (2016), 78; 2-7.  
Hogendorf A. et al. Pediatric Diabetes. (2016), 17; 153-159.  
Ester M. et al. Am J Med Genet Part A (2012),158<sup>sup</sup>:611–616.  
Ozsu E. et al. J Clin Res Peaditr Endocrinol. (2014), 6; 51-5



## PÉRDIDA DE HETEROCIGOSIDAD EN 19p11-p13.11. REPORTE DE CASO

Rosales-de Ávila, Rosa Angélica<sup>1</sup>, López-Ramírez, Samantha<sup>1</sup>, Ostoa-Hidalgo, Miriam<sup>1</sup>, Zayago-Ángeles, Dulce María<sup>1</sup>, Morales-Martínez, Roman<sup>1</sup>, García-Ortiz Liliana<sup>2</sup>, Chima-Galán, María del Carmen<sup>2</sup>, Santillán-Hernández, Yuritzi<sup>1</sup>

1. Servicio de Genética Médica, 2. Laboratorio de Medicina Genómica

“Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”

angelicarosales.a@hotmail.com yuritzisantillan@yahoo.com

*Pérdida de heterocigocidad 19p, discapacidad intelectual, dismorfias, microarreglos.*

**Introducción.** El desarrollo de las técnicas moleculares, particularmente los estudios de microarreglos, han permitido la descripción de rearrreglos cromosómicos complejos relacionados con discapacidad intelectual y anomalías congénitas. El cromosoma 19 tiene alta densidad génica, por lo que pequeños reordenamientos pueden ser letales, lo que explica pocos reportes en la literatura. Las descripciones de alteraciones cromosómicas en 19p son limitadas, algunas corresponden a pérdida de heterocigocidad (LOH) asociadas a discapacidad intelectual, sordera, problemas del lenguaje y dismorfias.

**Objetivo:** Describir un caso clínico con pérdida de heterocigocidad en 19p11-p13.11.

**Material y Métodos:** Se realizó historia clínica genética, cariotipo bandas GTG y estudio de microarreglos (CytoScan 750K).

**Resultados:** Paciente masculino de 4 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares, madre de 22 años y padre de 29 años. Producto de la segunda gesta, con retraso en el crecimiento intrauterino, obtenido por cesárea a las 36 SDG, con peso de 2 kg, talla de 43 cm y Apgar 8/9. Desarrollo psicomotriz: Sonrisa social 3 meses, sostén cefálico 18 meses, el resto de los hitos del desarrollo no logrados. En su evolución presentó dificultad para la alimentación y pobre ganancia ponderal, bronconeumonías de repetición. Cuenta con los diagnósticos epilepsia generalizada de tipo tónico clónica, CIA, PCA, y nefrocalcinosis bilateral. En la RM se encontró atrofia cortical a nivel frontoparietal e hipoplasia de cuerpo calloso. A la EF Peso 10kg, (-4.5DE) talla 85cm (-4.7 DE) Perímetro cefálico: 43.5cm (-4.8DE).Cráneo micro-plagiocéfalo, estrechamiento bitemporal, línea de implantación capilar anterior alta y posterior baja. Pabellones auriculares de adecuada implantación, trago y lóbulo hipoplásicos. Cejas arqueadas dispersas, fisuras palpebrales cortas de predominio derecho, telecanto, estrabismo divergente derecho. Nariz con puente amplio, punta amplia, columna de baja implantación, narinas hipoplásicas. Hipoplasia malar. Cavidad oral con ausencia de incisivos laterales inferiores, paladar amplio y alto, úvula central. Cuello corto, tórax con soplo sistólico en foco aórtico Grado III/IV, Abdomen con presencia de sonda de gastrostomía. Pies con sobreposición bilateral

del segundo orjejo sobre el primero, y clinodactilia del quinto, bilateral Genitales normales.

Cariotipo en sangre periférica bandas GTG 46,XY  
Estudio de Microarreglos (Cytoscan 750K Affymetrix): se identificó una región con pérdida de la heterocigocidad (LOH) en 19p13.11-p11 con un tamaño de 6.6 Mb.

**Conclusiones:** Existen reportes en la literatura de microdeleciones y microduplicaciones de 19p13.2 y 19p13.3, que presentan discapacidad intelectual, sordera, retinosis pigmentaria, crisis convulsivas, problemas del aprendizaje y dismorfias. En este paciente la LOH está en 19p11-p13.11 (6.6Mb). Esta región contiene 67 genes de acuerdo a la base de datos OMIM, entre los que se incluyen *RAB3A* y *KCNN1*, asociados a la discapacidad intelectual y dismorfias, principalmente. No podemos establecer una relación genotipo-fenotipo, debido a que no existen reportes con una alteración similar. Los estudios de series de homocigocidad (ROH), permiten conocer el componente recesivo de las diferentes poblaciones, para estimar el grado de endogamia, por lo que es necesario realizar un análisis estadístico amplio en el paciente para descartar que esta pérdida de heterocigocidad se trate de un componente recesivo o FISH de 19p11-13.11 para descartar una deleción. Este análisis permitió identificar un desequilibrio novedoso, no reportado con anterioridad.

### Bibliografía

1. Culjat, M., Razak, J., Saadeh-Haddad, R., Driggers, R., Kamholz, K., y Timofeev, J. (2018). Hallazgos perinatales en un paciente con una nueva deleción de cromosoma grande 19p. *Clinical Case Reports*, 6 (8), 1525-1530.
2. Aten E, den Hollander N, Ruivenkamp C, et al. Split hand- foot malformation, tetralogy of Fallot, mental retardation and a 1 Mb 19p deletion- evidence for further heterogeneity? *Am J Med Genet A*. 2009;149A:975- 981
3. Auvin S, Holder- Espinasse M, Lamblin MD, Andrieux J. Array- CGH detection of a de novo 0.7- Mb deletion in 19p13.13 including CACNA1A associated with mental retardation and epilepsy with infantile spasms. *Epilepsia*. 2009;50:2501- 250
4. DECIPHER, Genome Browser, <https://decipher.sanger.ac.uk/>



## HALLAZGO INCIDENTAL DE SÍNDROME DE PHELAN-McDERMID A TRAVÉS DE ESTUDIO DE FISH EN UN NEONATO CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS SUGESTIVAS DE SÍNDROME DE DELECCIÓN 22q11.2

Antonio Paz Martínez<sup>1</sup>, Ricardo Meléndez Hernández<sup>1</sup>, Eva Ramírez Arroyo<sup>1</sup>, Moisés Shabot Szydlo<sup>1</sup>, Susana Monroy Santoyo<sup>2</sup>, Dora Gilda Mayén Molina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Pediatría

[antonio\\_paz@ciencias.unam.mx](mailto:antonio_paz@ciencias.unam.mx)

Palabras clave: Phelan-McDermid, ARSA, 22q13

**Introducción.** El síndrome de Phelan-McDermid (PMD) es un desorden del neurodesarrollo causado por una deleción en 22q13.3 que genera la pérdida del gen *SHANK3*. Se caracteriza por hipotonía neonatal severa, retardo global del desarrollo, ausencia del lenguaje y dismorfias menores. Su prevalencia es desconocida, pero es causa frecuente de desorden del espectro autista y de discapacidad intelectual, siendo responsable del 0.5 al 2% de los casos (1). Se describe el caso de neonato en quien se sospechó microdeleción 22q11.2 y al realizar el estudio de FISH se detectó deleción de 22q13.3 correspondiente con PMD.

**Caso clínico** Neonato masculino producto de embarazo gemelar normoevolutivo, madre de 36 años, padre de 38 años no consanguíneos y hermana gemela sana. Hidronefrosis bilateral detectada en el 3er trimestre. Cesárea a las 32 sdg debido a preeclampsia severa. Peso al nacimiento de 1706 g, talla 39 cm y apgar 7/8. Cráneo con tendencia a la braqui-turricefalia, fisuras palpebrales cortas, pabellones auriculares de implantación limítrofe, cuello cilíndrico y tórax corto. Soplo holosistólico grado II/VI, PCA de 3 mm con HAP. Extremidades con palmas con pliegues equivalentes y plantas con pliegues aberrantes. Riñón con quistes bilaterales de distintos tamaños, anuria al segundo día de vida extrauterina y hemorragia intraventricular severa de rápida instalación. El paciente falleció debido a falla renal. Se deseaba descartar alteración cromosómica incluyendo deleción 22q11 y se solicitó cariotipo y estudio de Hibridación *In Situ* con Fluorescencia (FISH) en sangre periférica.

**Material:** Se empleó sonda LSI DiGeorge/LSI TUPLE 1 espectro naranja/LSI ARSA espectro verde (Vysis). Kit ReliaPrep gDNA tissue miniprep System. SALSA MLPA probemix P245-B1 Microdeletion Syndrome-1.

**Método.** Se realizó cariotipo en sangre periférica con bandas GTG, FISH y MLPA. A la hermana gemela y al padre se les realizó también FISH.

**Resultados.** El análisis en 25 metafases con resolución de 600 bandas resultó 46,XY,del(22)(q13.2). La técnica de FISH mostró una deleción de la región LSI ARSA 22q13. El resultado de FISH fue normal en la hermana

gemela y el padre. El MLPA P245-B1 mostró una deleción en la región 13.33 donde se localizan los genes *SHANK3-3* y *RABL2B-9*.

**Discusión.** Los estudios realizados confirman el diagnóstico de síndrome de PMD. La deleción de *ARSA* se ha diagnosticado fortuitamente por FISH en individuos referidos por síndrome velocardiofacial (VCF), ya que la sonda para VCF tiene como control a *ARSA* que se ubica en 22q13.3 y detecta la deleción, justo como ocurrió en este caso. Ambos síndromes comparten características clínicas, por lo que son diagnósticos diferenciales uno del otro. El síndrome PMD se origina por deleciones terminales principalmente (75%), que son en su mayoría *de novo*, lo cual es acorde con el presente caso (2). Llama la atención que el paciente haya fallecido por malformaciones renales, ya que sólo se presentan en el 25-30% de los pacientes con PMD y generalmente no son severos (3).

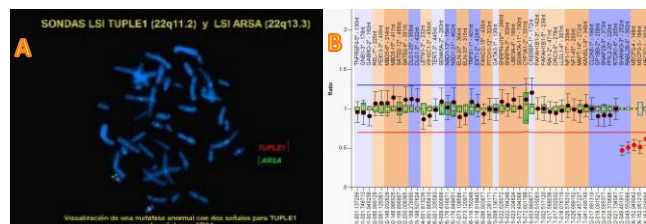


Fig.1. A) FISH que muestra la deleción de ARSA. B) MLPA que muestra la deleción en la región 13.33.

**Conclusiones.** Se presenta un caso con síndrome de PMD con evolución fatal debido a malformaciones renales y que se diagnosticó fortuitamente al sospechar síndrome VCF. La severidad del caso sugiere que pueden existir otros genes involucrados cuya alteración no fue detectada por las técnicas diagnósticas utilizadas y que comprometieron la vida del paciente.

### Bibliografía

- Hernández-Gómez, M, Meléndez-Hernández, R, Ramírez-Arroyo E y Mayén-Molina DG. 2018. *Acta Pediatr Mex.* 39(1):42-51.
- Harony-Nicolas, H, De Rubeis, S y Buxbaum, JD. 2015. *J Child Neurol.* 30(14):1861-1870.
- Phelan, MC. 2008. *Orphanet J Rare Dis.* 3:14.

## SÍNDROME del22q11.2 EN MOSAICO. REPORTE DE UN CASO

Jacqueline Molina Osorio<sup>1</sup>, Paloma del Carmen Salazar Villanueva<sup>2</sup>, Ana Claudia Velázquez Wong<sup>1</sup>, Fernando Fernández Ramírez<sup>3</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>2</sup>, María Antonieta Araujo Solís<sup>2</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>1</sup>, Haydeé Rosas Vargas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Genética Humana; <sup>2</sup>Departamento de Genética Médica UMAE

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, <sup>3</sup>Servicio de Genética, Hospital General de México, Dr Eduardo Liceaga, México.

E-mail [jacqmosbe@gmail.com](mailto:jacqmosbe@gmail.com), [luzmazarazua@gmail.com](mailto:luzmazarazua@gmail.com)

Palabras clave: del22q11.2, mosaico, array SNP

### Introducción

Los desórdenes genómicos resultan de deleciones o duplicaciones recurrentes mediados por recombinación homóloga no alélica entre LCR(1). Uno de los desórdenes más frecuentes es el síndrome de microdeleción 22q11.2 o Síndrome Velocardiofacial (del22q11.2) con una prevalencia estimada de 1 en 4000 nacidos vivos(2), en la mayoría de los casos esta deleción es *de novo* (3). La región crítica de la microdeleción está localizada en 22q11.21-q11.23 (VCF/ DiGeorge) corresponde a las coordenadas Genómicas (GRCh38): chr22:19,756,702-19,783,592 (2). Los pacientes con la del22q11.2 tienen un amplio espectro de anomalías fenotípicas como dismorfias faciales, discapacidad intelectual, defectos conotruncales, anomalías genitourinarias, inmunológicas y palatinas(4). El diagnóstico se confirma principalmente con estudio de FISH para la región crítica. Adicionalmente se han reportado pocas deleciones en mosaico que han sido detectadas en su mayoría por estudio de microarreglos (5).

Se presenta el caso de una paciente de 11 años de edad que a la exploración física presenta talla baja, microcefalia, asimetría facial a expensas de hemicara derecha, microtia bilateral grado III, antecedente de paladar hendido, clinodactilia de quinto dedo en mano derecha, braquimesofalangia en quinto dedo de mano izquierda, acortamiento de cuarto metatarsiano bilateral. Retraso del lenguaje y depresión. Diagnóstico de Foramen oval permeable de 2 mm con cortocircuito de izquierda a derecha y Enfermedad de Von Willebrand Tipo 2A.

### Método

Se realizó cariotipo bandas GTG, Microarreglos CytoScan® HD (Affymetrix, Santa Clara, CA ) y FISH con las sondas Vysis DiGeorge LSI TUPLE1 SpectrumOrange/LSI ARSA SpectrumGreen y LSI BCR/ABL DC/DF ABL1-ASS1 SpectrumOrange/LSI BCR SpectrumGreen Probe para caracterizar la deleción.

### Resultados

Los desbalances genómicos encontrados se enlistan en la tabla 1.

Región	Tamaño (kb)	Ganancia/ Pérdida	Hallazgos
1. 7p21.3	152	Pérdida	1 gen (NXPH1)
2. 16p13.11	866	Ganancia	11 genes, 5 CNV
3. 16p13.13-p12.3	9053	Ganancia Mosaico 23%	100 genes, 5CNV
4. 22q11.21-q11.22	1659	Pérdida	30genes, 9 CNV
5. 22q11.22-q11-23	546	Pérdida	9 genes, 1CNV
6. 22q11.21-q11.2	7719	Pérdida Mosaico 30%	159 genes

El cariotipo de la paciente fue 46,XX,inv(9)(p13q13)[30]

En 224 núcleos de linfocitos de sangre periférica se observó por FISH la deleción constitutiva del gen BCR correspondiente con la región 5 de la tabla 1. Se confirmó la deleción en mosaico por FISH con la sonda TUPLE1 observándose sólo en un 3% (520 núcleos analizados).

### Discusión

La paciente cuenta con datos clínicos sugestivos para del22q11.2, presenta una deleción constitutiva en el cromosoma 22 de 2205 kb que contiene en su totalidad 39 genes, por otra parte, la deleción en mosaico correlaciona con la región crítica de VCF. Adicionalmente, se reportan en el cromosoma 16 CNVs patogénicas relacionadas con trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y anomalías cardíacas. Cabe mencionar que el gen *NXP1* (7p21.3) está asociado con enfermedades como esquizofrenia o paranoia, sin embargo debe confirmarse la deleción en la paciente por otra metodología.

### Conclusiones.

Se reporta el caso de una paciente con una deleción atípica de la región 22q11.2, aunada a una deleción en mosaico que incluye la región crítica para VCF. El *propositus* presenta otras características clínicas que pueden estar asociadas a las CNV encontradas en el análisis citogenómico.

El abordaje de los pacientes con sospecha clínica de del22q11.2 debe realizarse no solo con citogenética convencional sino que debe apoyarse con FISH, Microarreglos u otras metodologías que permitan detectar deleciones atípicas y otros desbalances genómicos que pudieran modificar el fenotipo.

### Bibliografía

- Gillentine MA, Lupo PJ, Stankiewicz P, Schaaf CP. An estimation of the prevalence of genomic disorders using chromosomal microarray data. *J Hum Genet.* julio de 2018;63(7):795-801.
- Shi H, Wang Z. Atypical microdeletion in 22q11 deletion syndrome reveals new candidate causative genes. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 23 de febrero de 2018 [citado 12 de septiembre de 2018];97(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5841983/>
- Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M, et al. 22q11.2 Distal Deletion: A Recurrent Genomic Disorder Distinct from DiGeorge Syndrome and Velocardiofacial Syndrome. *Am J Hum Genet.* 10 de enero de 2008;82(1):214-21.
- Leoni C, Stevenson DA, Geiersbach KB, Paxton CN, Krock BL, Mao R, et al. Neural Tube Defects and Atypical Deletion on 22q11.2. *Am J Med Genet A.* noviembre de 2014;164(11):2701-6.
- Prabhu S, Jenny B, James H, Provenzano S. Mosaic 22q11.2 Deletion and Tetralogy of Fallot With Absent Pulmonary Valve: An Unreported Association. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 1 de abril de 2015;6(2):342-5.

## REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME DE TURNER CON MONOSOMÍA 8p

Linda Getzemani Medina Valdez<sup>1</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>, Ana Yolotl Aparicio Onofre<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>.

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

[lindagetzemani@gmail.com](mailto:lindagetzemani@gmail.com); [rod.moreno.s@gmail.com](mailto:rod.moreno.s@gmail.com)

Palabras clave: *Síndrome de Turner, delección 8p, rearrreglo cromosómico complejo.*

**Introducción.** El síndrome de Turner se debe a una pérdida parcial o total del segundo cromosoma sexual, lo que resulta en el desarrollo de características clínicas variables y ampliamente conocidas<sup>(1)</sup>, las características atípicas suelen interpretarse como extensiones del fenotipo; sin embargo, cada vez es más claro que un segundo trastorno genético presente debe ser considerado en pacientes con fenotipos inusuales o inesperados<sup>(2)</sup>.

El síndrome de delección 8p23-pter es poco frecuente, a pesar de ello las manifestaciones clínicas están bien descritas en literatura e incluyen microcefalia, discapacidad intelectual, fascies característica, alteraciones en el comportamiento, defectos cardiacos y crisis convulsivas<sup>(3,4)</sup>.

**Objetivo:** Describir el primer caso documentado en la literatura de una paciente con síndrome de Turner y síndrome de delección 8p23-pter formado por un rearrreglo complejo de un padre portador de una translocación (8;21).

**Caso clínico.** Femenino de 6 años 7 meses, producto de la segunda gesta, de padres jóvenes al momento de la concepción, no consanguíneos; una hermana de 8 años con discapacidad intelectual, microcefalia y dismorfias menores. En el primer USG perinatal reportó higroma quístico, resto del embarazo normoevolutivo. Nace a las 40 semanas, vía vaginal, sin complicaciones, peso 2,650g (p3), talla 49 cm (p50), Apgar 8/9, se detectó edema de miembros inferiores, teletelia y piel redundante en nuca, egreso a los 2 días sin complicaciones. Referida al Hospital Infantil de México Federico Gómez a los 4 años por síndrome de Turner y retraso en el lenguaje.

EF: peso 12,100g (p<5), talla 88 cm (p<5), braquicefalia, frente amplia, implantación de línea folicular posterior baja, epicanto interno bilateral. Puente nasal ancho, pabellones auriculares de implantación baja en retroposición; cuello corto, *pterygium colli*, teletelia; genitales fenotípicamente femeninos. Extremidades superiores con *cubitus valgus* bilateral, pulsos centrales y periféricos adecuados. USG renal: riñón en herradura. USG pélvico: no se observó ovario izquierdo, resto dentro de los parámetros normales. Ecocardiograma: sin defectos estructurales. Se diagnosticó discapacidad intelectual.

**Material y métodos:** Se realizó en la paciente cariotipo con bandas GTG y posteriormente FISH con sondas centroméricas de cromosoma X y Y (Vysis, Abbott Park Ill, USA). Para completar abordaje se solicitó cariotipo con bandas GTG a ambos padres y hermana. En el caso del padre se complementó abordaje con FISH mezcla 8 y secuencia LSI D21S342 (21q22.13-q22.2) (ToTelVysion, Vysis, Abbott Park Ill, USA).

**Resultados:** Cariotipo inicial de la paciente:

45,X,del(8)(p23.1)[25]. FISH: nuc.ish(DXZ1x1)[200].

No se encontró centrómero del cromosoma Y.

Cariotipo del padre: 46,XY,t(8;21)(p23;p12)[25].

FISH:46,XY,t(8;21)(p23;p12).ish

t(8;21)(p23;p12)(D8S504-,VIJyRM2053+; D8S504+,D21S342+)[10].

Cariotipo de la madre: 46,XX[25].

Cariotipo de la hermana de la paciente:

46,XX,der(8)t(8;21)(p23;p12)pat [25].

**Discusión:**

Nuestra paciente presenta síndrome de Turner con monosomía 8p23-pter, el fenotipo observado es derivado a la superposición de ambos síndromes.

Se han identificado genes que involucran la región distal del brazo corto del cromosoma 8 para identificar la relación genotipo-fenotipo. *TNKS*, *SOX7*, *NEIL2*, *GATA4* y *MCPHI*, se relacionan con la presencia de cardiopatía congénita y microcefalia. Recientemente se identificaron genes relacionados con el desarrollo de discapacidad intelectual/ retraso del desarrollo psicomotor: *FBXO25*, *DLGAP2*, *CLN8*, *ARHGEF10* y *MYOM2*<sup>(4,5)</sup>. La paciente no presenta alteraciones cardiacas pero si discapacidad intelectual leve.

Hasta el momento se han descrito 152 pacientes con síndrome de Turner concomitante con otra alteración genética. Las aneuploidías, en especial trisomía 21 se han descrito con mayor frecuencia; se han reportado 5 pacientes con rearrreglos cromosómicos<sup>(2)</sup>. Nuestra paciente es el primer caso descrito con Síndrome de Turner y delección 8p-ter.

El abordaje que se debe otorgar para identificar si un rearrreglo cromosómico fue de *novo* incluye el estudio en ambos padres y en este caso de la hermana. De esta manera se pudo identificar que ambas hermanas presentaban el síndrome de delección 8p, heredado de un padre portador de una translocación (8;21).

**Conclusión:**

Este caso refleja la importancia de buscar una condición concomitante en pacientes con síndrome de Turner en donde el fenotipo clínico no se haya descrito previamente. El conocimiento de una segunda condición conduce a la modificación del tratamiento, vigilancia y asesoramiento genético de la paciente y su familia.

**Bibliografía.**

1. Álvarez-Nava F, Lanes R. *Clin Epigenetics*. 2018; 10:45. 2. Jones K, et al. *Am J Med Genet A*. 2018;1-11. 3. Ballarati L, et al. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(1):55-9. 4. Khelifa H, et al. *J Pediatr Genet*. 2015; 4(4):187-93. 5. Shi S, et al. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):6837-6845.

## TRANSLOCACIÓN X;AUTOSOMA EN UN PACIENTE MASCULINO CON INFERTILIDAD. ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO.

Karla Ivette Espinoza Cortés, Javier Castro Llamas, Montserrat Aglae Luna Flores, Mónica Aguinaga Ríos, María de Jesús Zavaleta Abreu.

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes", Cd. México

[karlaespinoza12@hotmail.com](mailto:karlaespinoza12@hotmail.com), [mazaval.gen@gmail.com](mailto:mazaval.gen@gmail.com)

*Palabras clave: translocación X;autosoma, FISH, infertilidad.*

**Introducción.** La infertilidad se define como la incapacidad de concebir después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección y se presenta en una de cada seis parejas que desean formar una familia. Una variedad de factores puede influir en la fertilidad y en aproximadamente el 20% de las parejas, el motivo de la infertilidad permanece sin explicación. La presencia de aberraciones cromosómicas numéricas y / o estructurales constitucionales, es uno de los posibles factores implicados en los problemas de infertilidad masculina que pueden conducir tanto a problemas de fertilidad como a abortos espontáneos (1). Las translocaciones recíprocas entre un cromosoma sexual y un autosoma tienen una baja frecuencia en el contexto del escaneo de la infertilidad masculina (2).

**Objetivo.** Presentar los hallazgos clínicos y citogenéticos en un paciente masculino con infertilidad, y compararlos con la literatura.

**Material y Métodos.** El análisis citogenético se realizó en linfocitos de sangre periférica por la técnica de bandas GTG; así mismo se realizó FISH con sonda LSI D15S11 (orange) y CEP X (Green) (Vysis Inc).

**Reporte del Caso.** Paciente de 43 años originario de Oaxaca, escolaridad: licenciatura, abogado postulante. Toxicomanías negadas. Antecedente de exposición a pesticidas por fertilizantes durante 9 meses y trauma testicular hace 20 años secundario a accidente. Referido a Genética por infertilidad primaria de 10 años de evolución con espermatobioscopía que refiere: volumen de 3.8, pH: 7.5, concentración espermática y cuenta total de 0 lo que corresponde a Azoospermia. Valorado por Andrología quien refiere los siguientes diagnósticos: Hipoazoleucoeritrozoospermia, hipogonadismo normogonadotrófico, inversión de la relación LH/FSH, hiperestrogenismo, hiperprolactinemia, hipospadias distal, hipotrofia testicular bilateral y quiste de epidídimo. Pareja de 35 años originaria de Oaxaca con escolaridad: bachillerato, ama de casa, sana.

**Resultados.** El estudio citogenético con bandas GTG con una resolución de 450-500 bandas, evidenció una translocación recíproca: 46,Y,t(X;15)(p11.23;q15) que se corroboró con el estudio de FISH. El cariotipo de la pareja fue normal.

**Discusión.** En varones infértiles, los rearrreglos cromosómicos son aproximadamente 10 veces más frecuentes que en la población general. Las

translocaciones X-autosoma son raras y generalmente de origen materno o de *novo* (1). Los hallazgos clínicos y citogenéticos, en este paciente, sugieren que la infertilidad se asocia a la translocación (X;15). No podemos corroborar si es heredada o de *novo*, debido a que no se realizaron las investigaciones citogenéticas familiares. Se han reportado ocho genes localizados en Xp21-22 (cuatro de ellos específicos de testículo) que se encuentran implicados en el desarrollo de las células germinales (3); en este caso, el cariotipo del paciente con puntos de ruptura en el brazo corto del cromosoma Xp11.2 se asocia con infertilidad masculina. La meiosis en el hemigoto X-autosoma está comprometida, debido a la falla en la formación de la vesícula sexual y el arresto de la espermatogénesis. Perrin et. al. en 2008, reportó que en algunos casos se puede producir un cuadrivalente en el que el cromosoma Y es capaz de aparear las regiones PAR1 y PAR2 con las regiones homologas en el X (4). En el presente caso el análisis del cuadrivalente indica que es posible el apareamiento de las regiones homologas; sin embargo, nuestro paciente no produce espermatozoides lo que indica arresto de la espermatogénesis. Tampoco podemos excluir totalmente la posibilidad de que las translocaciones puedan haber causado un efecto de posición al alterar las regiones reguladoras de los genes relacionados con el fenotipo (5).

**Comentario.** Se estableció una correlación entre los hallazgos clínicos y citogenéticos del paciente de acuerdo a lo que reporta la literatura.

### Referencias

1. Karaer K, Ergun M, Weise A, Ewers E, Liehr T, et.al. 2010. The case of an infertile male with uncommon reciprocal X-autosomal translocation: How does this affect male fertility? *Genet Couns.* Vol 21 (4): 397-404.
2. Alhalabi M, Jaber B, Al-Baroudi B, Alchamat G. 2014. A Rare Inherited Reciprocal Translocation Found in Two Male Infertile Siblings. *JFIV Reprod Med Genet.* Vol 2.
3. Lee S, Lee SH, Chung TG, Kim HJ, Yoon TK, et.al. 2013. Molecular and Cytogenetic Characterization of Two Azoospermic Patients with X-Autosome Translocation. *J Assist Reprod Genet.* Vol. 20(9): 385-389.
4. Gardner. 2008. Chromosome abnormalities and genetic counseling. USA: Oxford University Press.
5. Grzesiuk J, Silveira C, Paiva C, Picanço C, Oliveira F, et. al. 2016. Familial chromosomal translocation X;22 associated with infertility and recurrent X mosaicism. *Mol Cytogenet.* Vol 9 (45).



## DELECIÓN DE LA REGIÓN Xp11.22p11.23 ASOCIADA A DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y ENFERMEDAD DE DENT, REPORTE DE UN CASO.

Samantha Solís<sup>1</sup>, Alfredo A. Reza<sup>2</sup>, Laura Gomez<sup>2</sup>, Gerson Andino<sup>2</sup>, Rafael Martinez<sup>3</sup>,  
Renata Juárez<sup>1</sup>, Juan J. Morales<sup>1</sup>.

1. Departamento de Genética; 2. Departamento de Endocrinología; 3. Departamento de Geriatria.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

[jjmorals@yahoo.com](mailto:jjmorals@yahoo.com)

Palabras claves: *Delección, Discapacidad intelectual (DI), Enfermedad de Dent (ED).*

**Introducción.** La discapacidad intelectual ligada al cromosoma X (DILX) representa del 10 al 12% de la DI en varones. Diversas regiones de este cromosoma se han asociado a este trastorno. La región Xp11.22 comprende un tamaño aproximado de 5 Mb siendo una región altamente inestable que origina deleciones y duplicaciones causantes de DI. Los genes mapeados en esta región e implicados en autismo y discapacidad intelectual son: *SHOOM4*, *CENPVPI*, *CENPVP2*, *MAGED1*, *GSPT2*, *KDM5C*, *IQSEC2*, *TSPYL*, *PHF8* y *FAM120C* (1). Por otra parte, otro gen ubicado en esta región es *CLCN5* que codifica para un canal dependiente de voltaje que interviene en el transporte de iones de H<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> en el túbulo proximal del glomérulo. Mutaciones en este gen se manifiesta como una tubulopatía proximal caracterizada por hipercalcemia, proteinuria, nefrocalcinosis, litiasis con enfermedad renal crónica (enfermedad de Dent tipo 1) (2). Armanet y cols, describieron el caso de un paciente con delección en Xp11.22 heredada de la madre la cual se asociaba a retraso psicomotor grave y enfermedad de Dent tipo 1 (3).

Objetivo: Describir un paciente adulto con una delección en Xp11.22p11.23 con DI y enfermedad de Dent tipo 1.

**Presentación del caso.** Masculino de 24 años de edad, producto de la 1ra gesta, de padres no consanguíneos, sanos. Durante el embarazo la madre curso con pancreatitis aguda sin complicaciones. En la infancia presento retraso del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual moderada, talla baja y alteraciones esqueléticas. Es enviado al Instituto por insuficiencia renal crónica. Fue referido a nuestra consulta por proteinuria no albuminúrica, acompañada de hipokalemia, hipofosfatemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis, sugerente de tubulopatía proximal. Se diagnosticó probable enfermedad de Dent. En estudio radiológico presento edad ósea retrasada (16-17 años escala Greulich & Pyle), disminución de la densidad ósea generalizada, pérdida de la lordosis fisiológica y apófisis espinosas prominentes, coxa valga bilateral.

**EF:** talla 161 cm (p3-10), peso 41 kg (p<3), PC: 54 cm (p3-10), Brazada 156 cm, R B/T: 0.91, SS: 74, SI: 87, R SS/SI: 0.85. Dolicocefalo, frente amplia con estrechamiento bitemporal, prominencia de arcos supraorbitales, raíz nasal y puente prominentes, columela corta, filtrum largo marcado, labios gruesos, tórax con pectum excavatum, escoliosis, genitales masculinos Tanner IV, extremidades superiores con cubitus valgus bilateral e inferiores con genu valgo, piel con multiples nevos.

**Metodología y Resultados.** Se realizó cariotipo en linfocitos de sangre periférica con bandas GTG, con resultado: 46,XY[30]. Además, análisis global del genoma mediante un microarreglo Cytoscan 750K de Affymetrix, detectando una delección de 3.04 Mb en la región Xp11.22p11.23:

arr[GRCh37] Xp11.22p11.23(49665417\_52706689)x0. En el análisis de la base de datos de OMIM se identificaron los siguientes genes involucrados en la región (Tabla 1).

Tabla 1. Genes involucrados en delección Xp11.22p11.23

Delección	Genes
3.04 Mb	<i>CLCN5</i> , <i>MIR532</i> , <i>MIR188</i> , <i>MIR500A</i> , <i>MIR362</i> , <i>MIR501</i> , <i>MIR500B</i> , <i>MIR502</i> , <i>AKAP4</i> , <i>CCNB3</i> , <i>DGKK</i> , <i>SHOOM4</i> , <i>BMP15</i> , <i>LINC01284</i> , <i>NUDT10</i> , <i>CXorf67</i> , <i>NUDT11</i> , <i>LINC01496</i> , <i>CENPVP2</i> , <i>CENPVPI</i> , <i>GST2</i> , <i>MAGED1</i> , <i>MAGED48</i> , <i>MAGED4</i> , <i>SNORA11D</i> , <i>SNORA11E</i> , <i>MIR8088</i> , <i>XAGE2</i> , <i>XAGE1E</i> , <i>XAGE1B</i> , <i>SSX8</i> , <i>SSX7</i>

**Conclusiones.** En una amplia revisión de la literatura solamente se ha descrito un caso con delección en Xp11.22 asociado a DI y ED en paciente pediátrico. En ese caso atribuyeron la pérdida del gen *SHOOM4* a DI, en nuestro caso la delección incluyó a los genes *CENPVPI*, *CENPVP2*, *MAGED1*, *GSPT2*, que también se han asociado a DI. Las características fenotípicas fueron similares en ambos, sin embargo, en la etapa adulta se observó un mayor involucro óseo con difícil respuesta al tratamiento de la función renal.

### Referencia.

1. Grau et al. PLoS ONE. 2017; 12(4):e0175962.

## SÍNDROME DE TURNER CON MOSAICISMO EN FEMENINO

45,X/46,X,idic(Y)/47,X,idic(Y)x2

Sánchez Lavariega B<sup>1</sup>, Cruz-Alcívar R<sup>1</sup>, Abreu-González M<sup>1</sup>, Rivero Escalante H<sup>3</sup>, Gaviño Vergara A<sup>2</sup>.  
Laboratorio de Citogenética<sup>1</sup>, Genos Médica. CRIT Cancún<sup>2</sup>. Universidad de Quintana Roo<sup>3</sup>

[erendirasanla@gmail.com](mailto:erendirasanla@gmail.com)

*Palabras clave: Mosaicismo, isodidicéntrico del Y, trastorno de diferenciación sexual.*

**Introducción.** El mosaicismo cromosómico es la coexistencia de dos o más líneas celulares distintas citogenéticamente, en un mismo individuo, originadas del mismo cigoto. El mosaicismo 45,X/46,XY se clasifica dentro de los desórdenes de diferenciación sexual, en los cuales el desarrollo cromosómico, gonadal o anatómico sexual es atípico; su presentación clínica forma parte de un amplio espectro que va desde fenotipo femenino, con o sin estigmas de Síndrome de Turner (ST), hasta varones aparentemente normales (1). Los pacientes con este tipo de mosaicos, también son clasificados como una disgenesia gonadal mixta, los cuales tienen de un 7 a un 15 % de riesgo de presentar gonadoblastoma (2). El ST es la anomalía cromosómica más frecuente, representando un 2% de todos los nacimientos y en el 10% de los casos se asocian a alteraciones estructurales del cromosoma Y como son: isodidicéntricos (idic), anillos o deleciones. En este trabajo se presenta a una paciente con mosaicismo de tres líneas celulares, una con monosomía del cromosoma X y otras dos que incluyen un isodidicéntrico del cromosoma Y.

**Reporte de caso.** Femenino de 18 años que acude a consulta por amenorrea primaria y talla baja. Producto de la GIII/III de padres jóvenes no consanguíneos, originarios de Yucatán, control prenatal regular peso 3 kgs, talla 50 cms. A la exploración con peso 64.9 k (p 75-90) y talla 1.44m (p <3), cuello alado y nevos faciales dispersos. Estudios gabinete: Se realizó ecocardiograma sin reportar alteraciones. Ultrasonido abdominal se reporta estenosis hepática grado 1, útero pequeño de morfología infantil, miometrio homogéneo, no se logran identificar ovarios. Actualmente acude a preparatoria promedio de 8.

**Material y métodos.** Se solicita cariotipo con bandas GTG en 50 metafases de linfocitos de sangre periférica; así como análisis de FISH con sonda para el gen *SHOX* (*SHOX* probe, Cytocell).

**Resultados.** El análisis de cariotipo reportó un mosaicismo cromosómico con tres líneas celulares; la primera, con monosomía del cromosoma X, la segunda, con isodidicéntrico de Y; la tercera con doble

isodidicéntrico; cuya fórmula cromosómica es: mos 45,X[29]/46,X,idic(Y)(p11.32)[17]/47,X,idic(Y)(p11.32)x2[4]. El análisis de FISH confirmó la presencia del gen *SHOX* en ambas cromosomas que forman el isodidicéntrico.

**Discusión.** Los rearrreglos estructurales más comunes del cromosoma Y son cromosomas isodidicéntricos que incluyen duplicación completa del brazo corto, dos centroméros y un segmento del brazo largo duplicado. Éstos surgen de una ruptura de doble cadena con la reparación por entrecruzamiento homólogo de las cromátides hermanas. El fenotipo de los pacientes con idic(Y) dependerá de la proporción y la presencia de los loci responsables de la espermatogénesis, como el gen *SRY*. En esta paciente la presencia del gen *SHOX* en ambos brazos del idic(Y), nos permite inferir que el punto de ruptura es más distal a Yp11.32. Se ha propuesto que los idic(Y) con mayores distancias intercentroméricas inactivan un centrómero para obtener una mayor estabilidad mitótica, mientras que aquellos con centrómeros muy cercanos son más inestables (3). La inestabilidad del idic(Y) genera la coexistencia de distintas líneas celulares, entre ellas la línea monosómica del cromosoma X, es así como aproximadamente el 95% de los idic(Y) presentan alguna línea celular con 45,X. El riesgo de gonadoblastoma para los idic(Y) se ha calculado hasta en 24%, aunque las diferentes líneas celulares pudieran modificar dichos riesgos (4).

**Conclusiones.** Este caso ejemplifica una paciente con un idic(Y) con duplicación de casi todo el cromosoma, cuya inestabilidad y rezago anafásico condicionan ST.

### Bibliografía.

1. Yan-Mei Si, Yuan D, Wei W, Ke-Yan Q, Xin W. (2017). *Molecular Medicine Reports* 16:201-2017.
2. Baer TG, Freeman CE, Cujar C, Mansukhani M, Singh B, Chen X, Abellar R, Oberfield SE, Levy B. *Horm Res Paediatr.* (2017);88(3-4):291-297.
3. Lange J, Skaletsky H, van Daalen S, Embry S, Korver C, et al. (2009) *Cell.* 4; 138(5): 855–869.
4. Hipp LE, Mohnach LH, Wei S, Thomas IH, Elhassan ME, et al. (2016). *J Med Genet A* 170A(1):233-8.



## DUPLICACION EN Xp22.23 Y DELECIÓN EN Yp11.2 EN UN PACIENTE CON MICROPENE Y TRIGONOCEFALIA.

Rehotbevely Barrientos,<sup>1</sup> Leda Torres,<sup>1</sup> Silvia Sánchez,<sup>1</sup> Emiy Yokoyama,<sup>2</sup> Esther Lieberman,<sup>2</sup> Sara Frías.<sup>3</sup> (1) Laboratorio de Citogenética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría; (2) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, (3) Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

[rehotbevely@gmail.com](mailto:rehotbevely@gmail.com)

*Palabras clave:* Cytoscan 750, Duplicación Xp22.23, Delección Yp11.2

**Introducción.** Existen reportes en pacientes con diversas alteraciones fenotípicas, como cardiopatías y talla alta, que incluyen duplicación de la región Xp22.33, por translocación o por algún otro rearrreglo cromosómico. Por microarreglos, se encontró esta misma duplicación en tres hermanos con cariotipo normal y cardiopatía congénita grave (1). Sin embargo, no se ha encontrado una correlación directa entre esta duplicación y el fenotipo. Por otro lado, la delección de Yp11.2 se ha reportado en poblaciones asiáticas, pero tampoco existe un fenotipo asociado (2). Se reporta el caso de un paciente con micropene y trigonocefalia en quien se detectó duplicación Xp22.23 y delección Yp11.2. Se realizó revisión de la literatura, así como revisión de genes para tratar de hacer una correlación.

**Caso clínico:** Masculino de 7 años 7 meses, producto de gesta 1, madre de 31 años y padre de 35 años al nacimiento; hermana menor de 3 años sana. Embarazo normoevolutivo. Se obtiene vía abdominal sin complicaciones y se da de alta a las 48 hrs como binomio sano. Al mes de vida se detecta trigonocefalia y se envía a este INP para su abordaje. A la exploración física peso pc75, talla pc75, perímetro cefálico pc20, trigonocefalia, frente amplia y prominente, cejas pobladas, puente nasal ancho y prominente, base de la nariz ancha, filtrum largo, labio superior delgado, cardiopulmonar sin compromiso, hiperlaxitud, hipertonia, reflejos aumentados, clinodactilia bilateral de 5o dedo en manos, micropene (Z:-3). Adecuado desarrollo psicomotor, talla alta para la TBF (pc18), cariotipo normal 46,XY. Se realizó búsqueda en la literatura sin encontrar opciones diagnósticas compatibles con el cuadro clínico del paciente por lo que se realizó estudio de microarreglos.

**Material y Métodos.** A partir de muestra de DNAg del paciente se realizó microarreglo CytoScan 750 de Affymetrix y se analizó con el programa Chromosome Analysis Suite, los resultados de microarreglos se validaron con FISH. Las regiones con duplicaciones o delecciones se analizaron con un tamaño mínimo de 100 kb con 50 marcadores. Las regiones con cambio se analizaron con UCSC Genome Browser como herramienta de búsqueda del contenido de las regiones involucradas y se buscó correlación con el fenotipo.

**Resultados.** El resultado del microarreglo fue: arr[hg19]Xp22.33(2520124\_3221086)x2,Yp11.2(9185490\_320419)x0. La ganancia en la región Xp22.33 es de 701 kpb y la

pérdida en la región Yp11.2 es de 135kpb. Los genes involucrados se enlistan en la tabla 1. Se realizó comprobación de las regiones encontradas en el microarreglo mediante FISH con sondas para tinción completa de los cromosomas X y Y: 46,XY.ish der(Y)t(X;Y)(p22.33;p11.2)(WCPX+).

**Tabla 1.** Genes involucrados en las duplicaciones o delecciones en los cromosomas X y Y respectivamente.

Chr X (2520124-3221086)	FUNCIÓN (Ganancia)	Chr Y (9185490-9320419)	FUNCIÓN (Pérdida)
CD99P1	Pseudogén 1	FAM197Y2	RNA no codificante
LINCO000102	RNA largo no codificante	FAM197Y8	RNA no codificante
CD99	Glucoproteína	FAM197Y5	RNA no codificante
XG	Xg glucoproteína	TSPY1	Espermatogénesis
GYG2	Biosíntesis de glucogeno	TSPY3	Espermatogénesis
ARSD	Matriz ósea y cartilago	TSPY4	Espermatogénesis
ARSE	Matriz ósea y cartilago	TSPY8	Espermatogénesis
ARSH	Hidrólisis de proteoglicanos, esteroides y carbohidratos		
ARSF	Matriz ósea y cartilago		

**Discusión.** No hay reportes de pacientes con duplicaciones y delecciones de las mismas regiones. No existe evidencia que indique que el aumento en el número de copias de los genes involucrados en la duplicación X, así como de la delección del Y tengan una correlación directa con el fenotipo del paciente. Sin embargo, no podemos descartar que los cambios en regiones que codifican para RNA no codificantes pudieran tener algún efecto regulatorio de importancia en el fenotipo. A la edad actual del paciente, no podemos descartar que la pérdida de los genes TSPY del cromosoma Y, puedan afectar la espermatogénesis en nuestro paciente, aunque esto es claramente posible (3).

**Conclusiones.** Existe una posible correlación de la delección en el cromosoma Y con la espermatogénesis, dato que tendrá que ser confirmado más adelante, y aunque no hay correlación sobre los otros datos clínicos, es recomendable estudiar la función de los RNA no codificantes que se encuentran en estas regiones.

### Bibliografía.

- 1.- Zhang J, Qing Q, Li Wang, and Li-Juan S. *Chin Med J.* 2015;128:2829-2830.
- 2.- Chen W, Hongyu S *Forensic Sci Int Genet.* 2014;8(1):73-9.

## SÍNDROME DE TEMPLE Y SÍNDROME GABRIELE-DE VRIES EN UN PACIENTE CON MICRODELECIÓN DE 14q32.2q32.31

Tirado-Torres Iris Gisell<sup>1,2</sup>, Melo-Nava Brenda<sup>2</sup>, Ibrahim Wahab<sup>3</sup>, Aizpuru-Akel V. Edna<sup>1,2</sup> 1. Genética, Hospital Ángeles Pedregal, 2. Laboratorios Clinigen SA de CV, 3. Laboratorios Theragen SA de CV  
[dra.irisgiselltt@gmail.com](mailto:dra.irisgiselltt@gmail.com), [ednaaizpuru@gmail.com](mailto:ednaaizpuru@gmail.com)

*Palabras clave: Síndrome de Temple, YY1, Delección de genes contiguos.*

**Introducción.** El locus 14q32 es de expresión diferencial de acuerdo con el origen parental, cuando existe una disomía uniparental (DUP) materna de la región se presenta el Síndrome de Temple (ST). El cuadro clínico se caracteriza por: hipotonía y peso bajo al nacer, problemas para la alimentación y algunas dismorfias faciales similares a Síndrome de Prader-Willi (Frente amplia, ojos almendrados y micrognatia), posteriormente en la pubertad presentan talla baja, obesidad central y trastornos metabólicos como diabetes y de la función tiroidea. Por otro lado, el síndrome Gabriele-De Vries (SGDV) es una entidad autosómica dominante ocasionada por la haploinsuficiencia del gen *YY1* (14q32.2), la cual puede producirse tanto por mutaciones puntuales como por la delección del gen completo. El espectro clínico del síndrome incluye retraso psicomotor, discapacidad intelectual variable, problemas conductuales, problemas para la alimentación y dismorfias faciales.

El **objetivo** de este trabajo es presentar un caso clínico de un joven con microdelección de 14q32.2q32.31 donde se sobrelapa el fenotipo de SGDV y ST.

**Material y métodos.** Caso clínico: Masculino de 19 años producto de la primera gesta, de madre hipotiroidea de 31 años y padre de 36 años aparentemente sano. El embarazo fue normoevolutivo y culminó a las 36 sdg vía cesárea por ruptura prematura de membranas, obtuvo un Apgar 9/9, peso 2080g (<p10) y talla 45 cm (<p10). Recibe seno materno de forma breve por succión débil e hipotonía, posteriormente detectan retraso psicomotor por lo que inician terapia física. A su vez presentó retraso del crecimiento pondoestatural por lo que se ablastó de forma tardía y su dieta incluyó esquemas altos de carbohidratos simples. Hitos del desarrollo: sostén cefálico a los 8 meses, sedestación a los 18 meses, marcha a los 25 meses e inicia lenguaje hasta los 4 años con terapia del apoyo. El aprovechamiento escolar ha sido deficiente y siempre ha requerido de educación especial. Es capaz de realizar sus actividades de cuidado personal pero no es independiente, la socialización es adecuada. PO de Ciforotoescoliosis cervicodorsal a los 11 años. PO de estrabismo a los 3 años. Diagnóstico de pre diabetes e hipotiroidismo hace 2 años en tratamiento con metformina y levotiroxina. A la exploración física: frente pequeña, cejas abundantemente pobladas, aperturas palpebrales oblicuas hacia abajo y enftalmos, coloboma de pestañas izquierdo, punta nasal ancha, filtrum corto y ancho, comisuras labiales hacia abajo, paladar alto, microretrognatia, pabellones auriculares de baja implantación, cuello corto, jiba dorsal, tórax ancho, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo con múltiples estrías en piel, genitales masculinos Tanner 4.



**Figura 1.** Fotografías de cuerpo completo (A), cara de frente (B) y perfil (C).

Extremidades íntegras y simétricas con hipotrofia distal e hiperlaxitud articular. Acantosis nigricans en cuello y axilas (Fig. 1).  
 Paraclínicos:  
 Tamiz metabólico: normal. EEG: actividad con desorganización

TAC de cráneo: atrofia cerebral generalizada, Cariotipo bandas G: 46,XY. Perfil TORCH negativo. Ecocardiograma: normal. PCR sensible a metilación para PWS/AS: Negativo. Se aborda como síndrome dismórfico y se solicitan Microarreglos Affymetrix 750K.

**Resultados.** Se realizaron Microarreglos CGH Affymetrix 750K en sangre periférica el cual reporta: arr[GRCh38]14q32.2q32.31(100396481\_101493977)x1

**Discusión.** Las microdelecciones en 14q32 son de longitudes variables por lo tanto el fenotipo resultará en un síndrome por delección de genes contiguos. En este caso, además de afectar la región DUP(14) incluyó al gen *YY1*, se cree que éste gen condiciona mayor discapacidad intelectual. Aunque no se han realizado estudios de metilación para corroborar que se trate de una DUP (14) materna, el fenotipo es altamente sugestivo y a diferencia de la DUP(14) paterna, aunque existen pocos reportes, el pronóstico de vida es mayor.

**Conclusiones.** El paciente no presentaba un fenotipo característico debido a la etiología cromosómica subyacente. En estos casos las herramientas de citogenética molecular, como los microarreglos, aumentan el rendimiento diagnóstico para ofrecer un asesoramiento genético específico.

**Agradecimientos.** A los padres por aceptar la presentación del caso.

### Bibliografía.

- Gabriele M, et al. 2017, Am J Hum Genet. 1;100(6):907-925
- Giulia Severi, et al. Am J Med Genet Part A 170A:162-169.
- Asgeir Lande, et al. Am J Med Genet. 2018;176A:175-180
- Harrison V, et al. 2012, Clinical Dysmorphology, Vol 21 No 4:208-211.

## CARACTERIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS CONGÉNITAS EN UNA SERIE DE CASOS CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNVs)

Marcy Viviana Acosta Acero<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Ana Claudia Velázquez Wong<sup>2</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>2</sup>, Ma. Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>, Haydeé Rosas Vargas<sup>2</sup> Departamento clínico de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS<sup>1</sup> Unidad de Investigación Médica en Genética Humana<sup>2</sup>,

E-mail: marcyacost22@hotmail.com, alan.cardenasc@imss.gob.mx,

Palabras clave: Anomalías morfológicas congénitas, CNVs patogénicas, asesoramiento genético

**Introducción.** Las anomalías morfológicas se describen con una prevalencia del 2-3 % en la población general. Las principales causas son monogénicas, cromosómicas o multifactoriales. En las de origen cromosómico se incluyen pérdidas o ganancias de más de 1kb hasta varias Mb, denominadas Variantes en el Número de Copias (CNVs), las cuales de acuerdo a su patogenicidad pueden causar síndromes de microdelección/microduplicación. El objetivo del presente trabajo es identificar y relacionar a las anomalías morfológicas congénitas de los pacientes con retraso global del desarrollo y sus variantes en el número de copias de acuerdo a su patogenicidad.

**Materiales y Métodos.** Se estudiaron 8 casos constituidos por tríos (papá, mamá, paciente) quienes tenían reportados cariotipo normal y resultado de microarreglos de SNPs. Se caracterizaron las anomalías morfológicas congénitas de cada caso y se clasificaron las CNVs con el fin de establecer un diagnóstico definitivo.

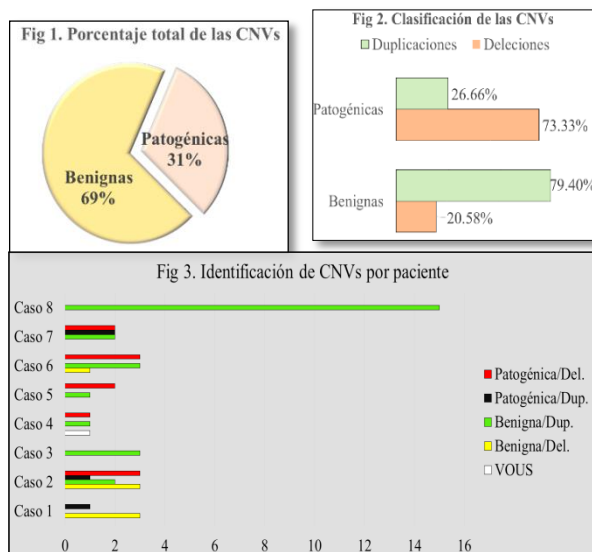
**Resultados y Discusión:** De los 8 casos, en 5 se encontró que la CNV era de tipo causal y de *novo* (62.5%). En un caso (12.5%) la CNV fue probablemente patogénica. En dos (25%) no fue posible explicar el fenotipo clínico. En el análisis se identificaron un total de 50 CNVs de los 8 casos (pacientes) estudiados (Figura 1, 2, 3).

Caso 1: Niña de 3 años con duplicación de 437 kbp en 14q32.33, se clasificó como CNV probablemente patogénica debido a que el RGD y las anomalías craneofaciales han sido descritas en reportes de casos a nivel internacional correlacionando con esta duplicación. Además la duplicación incluyó 4 miRNAs que podrían tener efecto en la regulación del genoma y por ende en el fenotipo. Caso 2: Niña de 8 años en quien se logró diagnosticar el síndrome de microdelección 1q21.1 (OMIM # 612474). Caso 3: Niña de 16 años, en quien las CNVs encontradas fueron benignas, y por lo tanto el fenotipo pudiera corresponder a un origen monogénico o multifactorial. Caso 4: Varón de 6 años, la CNV es clasificada como patogénica debido a la delección de 1Mb en 16p11.2. En nuestro paciente se identificó hipogonadismo y existe la descripción de un caso con microdelección 16p11.2 (1.1. Mb), en el que se propuso que la haploinsuficiencia de *ZNF764* se ha asociado con resistencia parcial a la acción de los andrógenos, por ello, podríamos plantear hipotéticamente una disrupción de este gen en nuestro caso. Caso 5: Niña de 7 años en quien se estableció el diagnóstico de síndrome de la delección 2q37 (OMIM #600430). Caso 6: Varón de 4 años, la CNV en quien se demostró una CNV patogénica que correspondió a una delección de 14.9 Mb en 14q32.33 en mosaico e involucró 278 genes. Caso 7: Niña de 6 años en quien se realizó el diagnóstico de Síndrome de Wolf-Hirschhorn debido a una eliminación de 16.8 Mb en la región 4p16.3 en mosaico. Caso 8: No se encontraron CNVs patogénicas que explicaran las anomalías morfológicas.

**Conclusiones.** En nuestro estudio identificamos la posible explicación del fenotipo clínico en el 62.5% de los casos, el mecanismo principal pudiera haber correspondido a un efecto de dosis, aunque, no se evaluaron LOH, efectos de posición, disrupción de genes, y disomía uniparental. Se requiere confirmación con FISH o MLPA de los hallazgos detectados, para poder otorgar un asesoramiento genético de forma integral.

### Bibliografía.

Miller T. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *J Med Genet.* 2010.  
Shaw C. Array-CGH detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet.* 2004.



## SÍNDROME ROBINOW AUTOSÓMICO DOMINANTE EN UN PACIENTE MEXICANO CON UNA VARIANTE NO REPORTADA EN *WNT5A* Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO.

Coztli Ocelotl Azotla Vilchis<sup>1</sup>, América Liliana Miranda Lora<sup>2</sup>, Víctor Missael Flores López<sup>3</sup>.  
<sup>1</sup>Genética Médica, Genos Médica, <sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil de México/Sequoia,  
<sup>3</sup>Departamento de Bioinformática, Genos Médica.

ocelotl.azotla@genosmedica.com

palabras clave: Síndrome Robinow, talla baja, *WNT5*.

**Introducción:** El síndrome de Robinow autosómico dominante (MIM # 180700) se caracteriza por talla baja postnatal, acortamiento mesomélico, braquidactilia, anomalías genitales, dismorfias faciales, anormalidades dentales y lengua bilobulada. Otros hallazgos incluyen alteraciones renales, luxación de cabeza de radio, anormalidades vertebrales, displasia ungueal, defectos cardiacos, labio/paladar hendido, y raramente retraso cognitivo. Se asocia a variantes patogénicas en los genes *WNT5A*, *DVLI*, *DVL3* y *FZD2* con penetrancia completa (1-2).

El objetivo de este trabajo es presentar un paciente con síndrome de Robinow autosómico dominante en el que se identificó una variante patogénica no reportada en *WNT5A*, heredada por la madre quien comparte características del síndrome. Adicionalmente se documenta la respuesta satisfactoria al tratamiento con hormona de crecimiento.

**Descripción del Caso:** Paciente masculino, conocido a los 3 años de edad, originario de la Ciudad de México, producto de la gesta 3 de padres no consanguíneos, madre con antecedente de un embarazo ectópico previo y un aborto espontáneo. Tallas: materna 149 cm y paterna 168 cm. Embarazo que cursó con diabetes gestacional, ultrasonido obstétrico que mostró cardiomegalia. Fue obtenido a término vía cesárea por sufrimiento fetal, lloró y respiró al nacer, peso 3,300 g, talla 51 cm, Apgar 9/9, cordón umbilical corto. Al nacimiento se detectó soplo sistólico por CIV, PCA e insuficiencia valvular pulmonar, además de paladar hendido bilateral y hernia inguinal bilateral. A los 45 días fue internado para realización de gastrostomía por pobre ganancia ponderal. También fue operado de hernia hiatal y plastía inguinal bilateral. Se solicitó cariotipo con resultado 46,XY. Al año 10 meses se realizó cirugía para cierre de CIV, plastía de válvula pulmonar, cierre de PCA y colocación de marcapasos epicárdico. A los 2 años se operó de palatoplastía. Ha cursado con otitis media bilateral crónica. Su desarrollo motor es normal, aunque presenta retraso en el desarrollo del lenguaje.

Acude a endocrinología pediátrica por talla baja, quien diagnóstica micropene, hipotiroidismo transitorio y déficit de hormona de crecimiento (IGF1 27ng/mL).

Exploración física con peso y talla bajos (<p.5), puente nasal deprimido, telecanto, discreta proptosis ocular,

pestañas largas, punta de nariz bulbosa, bífida, narinas antevertidas, paladar con cicatriz bilateral, úvula bífida, micrognatia, cuello corto, tórax con cicatriz en línea media anterior, micropene, miembros superiores con acortamiento mesomélico, braquidactilia, clinodactilia del 5to dedo bilateral y pies con clinodactilia de 2do orjejo.

**Material y Métodos.** Se sospechó síndrome de Robinow, por lo que se realizó un panel de secuenciación masiva de los genes *DVLI*, *DVL3*, *ROR2* y *WNT5A*. La variante patogénica fue confirmada por Sanger. Se inició tratamiento con hormona de crecimiento a la edad de 4 años.

**Resultados:** Se identificó una transición heterocigota c.490T>C (p.Cys164Arg) en el exón 4 del gen *WNT5A*, esta variante no ha sido previamente reportada. La comparación de secuencia con numerosas especies indicó que Cys164 es altamente conservada (48/51 especies). Se realizó el estudio de segregación en los padres, que permitió confirmar el diagnóstico en la madre. El paciente ha tenido una respuesta adecuada a la administración de hormona de crecimiento. Su talla ha incrementado de 90 cm a los 4 años (<p.3) a 132.5 cm a los 9 años (p.25-50), sin efectos secundarios al tratamiento. Actualmente con una predicción de talla adulta 170± 3.5cm.

**Discusión:** El gen *WNT5A* codifica para una proteína de señalización de las vías WNT canónica y no canónica, involucradas en el desarrollo embrionario. Esta familia ejemplifica un caso confirmado de síndrome de Robinow autosómico dominante, con evidencia de una adecuada respuesta a la hormona de crecimiento, lo que soporta el beneficio de su efecto sobre la talla final en estos pacientes. (3)

### Referencias.

1. White JJ, Mazzeu JF, Coban-Akdemir Z, Bayram Y, Bahrambeigi V, et al. 2018. Am J Hum Genet. 102(1):27-43.
2. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. 2015. GeneReviews.
3. Tufan F, Cefle K, Türkmen S, Zorba U, Dursun M, et al. 2005. Am J Med Genet 136A:185-89.

## SÍNDROME DE LEIGH POR DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA E1 - ALFA, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez<sup>1</sup>, Joaquín Núñez Gómez<sup>2</sup>, Ixiu del Carmen Cabrales Guerra<sup>1</sup>,  
Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>.

Servicios de: Neurogenética<sup>1</sup>, Neuroradiología<sup>2</sup> del Instituto Nacional de Neurología “Manuel  
Velasco Suárez”.

[tanner\\_66@hotmail.com](mailto:tanner_66@hotmail.com)

*Palabras clave: Síndrome de Leigh, piruvato deshidrogenasa, epilepsia*

**Introducción:** El Síndrome de Leigh o encefalopatía necrotizante subaguda (OMIM#256000), es una enfermedad neurodegenerativa ocasionada por mutaciones tanto en ADN nuclear como mitocondrial, por alteraciones en la fosforilación oxidativa. Tiene una incidencia en Suecia de 1 en 34,000 recién nacidos vivos y se puede presentar con patrones de herencia mitocondrial, autosómico recesivo y ligado a cromosoma X. Clínicamente es muy heterogéneo desde el periodo neonatal hasta la edad adulta que incluye: hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor, espasticidad, distonía, ataxia y discapacidad intelectual, crisis convulsivas. Radiológicamente se presenta con lesiones simétricas hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 desde el tálamo hasta el tronco cerebral en la IRM.<sup>1</sup>

**Material y métodos:** Masculino de 20 años de edad, estudiante de la licenciatura en Derecho, originario y residente de Acapulco, Guerrero, producto de la cuarta gesta de padres no consanguíneos ni endogámicos, edad parental en riesgo al momento de la concepción, embarazo cursó con dengue en el primer trimestre. Presentó retraso en el desarrollo psicomotriz y a los 12 años fue diagnosticado con Charcot-Marie-Tooth Ameritó uso de férulas y 3 artrodesis quirúrgicas presentando como secuelas parestesias distales en pie derecho. Crisis convulsiva tónica clónica generalizada a los 10 años de edad tratada con Valproato de magnesio hasta los 15 años que se sustituyó por levetiracetam debido a efectos secundarios. A los 17 años presentó episodio psicótico caracterizado por verborrea, agresividad, agitación valorado por Psiquiatra y Neurólogo tratado con Quetiapina y aparentemente remitió 3 semanas después con recuperación ad integrum. A los 20 años de edad presenta pérdida del estado de despierto acompañado de movimientos de flexión y extensión de la cabeza, recuperando estado basal

3hrs después, 3 días después presenta episodio psicótico con verborrea y acatisia, se sospechó en neuroinfección dando manejo antimicrobiano, por desequilibrio hidroelectrolítico y somnolencia realizan TAC de cráneo y referido a nuestra Institución por multiinfarto cerebral, clínicamente con síndrome de enclaustramiento, apertura ocular espontánea y apoyo ventilatorio. Con base en la evolución, cuadro clínico y radiológico se sospechó en Síndrome de Leigh.

**Resultados:** En la tomografía de cráneo presenta hipodensidades bilaterales simétricas en capsula interna y hemisferios cerebelosos, IRM de encéfalo: Hiperintensidad simétrica mostrada en secuencias FLAIR y T2 de localización hacia el globo pálido y cerebelo. EEG: Disfunción generalizada, ondas en ritmo delta y teta de mayor predominancia en región temporal izquierda, sin datos de actividad epiléptica. Niveles elevados de lactato sérico y en LCR. Tamiz metabólico y ácidos orgánicos: normales. Se realizó secuenciación de Exoma y de genoma mitocondrial con resultado: *PDHA1* c.328C>T p.(Arg110Cys) en el exón 4 y con las siguientes coordenadas ChX(GRch37):g.19368151C>T. Esta variante detectada ha sido descrita como patogénica para la deficiencia de piruvato deshidrogenasa. Se brindó asesoramiento genético y estudio para determinar estatus de portador.

**Conclusiones:** El presente caso demuestra la importancia del abordaje interdisciplinario en casos complejos, contemplar el espectro completo de la enfermedad con base en la evolución clínica, así como realizar el diagnóstico molecular de la enfermedad, tanto para brindar posibles opciones terapéuticas como asesoramiento genético.

**Bibliografía:**

1.-Sofu K, De Coe I, Isohanni P, Ostergaard E, Naess K, De Meirleir L, et al.2014.Orphanet Journal of Rare Diseases,9:52.



# IMPACTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 EN LA EXPRESIÓN DE *FOXP3* Y *ANFIREGULINA* COMO MARCADORES DE LINFOCITOS T INVOLUCRADOS EN LA REGENERACIÓN MUSCULAR EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Thania Ordaz Robles, Maricela Rodríguez Cruz, Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Ma. Antonieta Araujo Solís. Departamento de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: [tordaz10@gmail.com](mailto:tordaz10@gmail.com), [maricela.rodriguez.cruz@gmail.com](mailto:maricela.rodriguez.cruz@gmail.com), [alan.cardenasc@imss.gob.mx](mailto:alan.cardenasc@imss.gob.mx)

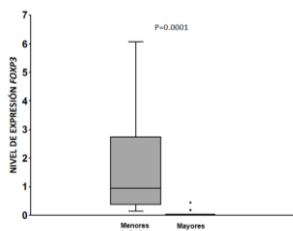
**Palabras Clave:** Distrofia muscular de Duchenne, ácidos grasos poliinsaturados omega 3, *FOXP3*, *AREG*.

**Introducción.** La distrofia muscular de Duchenne (DMD) está causada por la ausencia o disminución constitutiva de la distrofina, frecuentemente debido a eliminaciones en uno o más exones de *DMD* (1); esto provoca inestabilidad en el sarcolema y desencadena una respuesta inflamatoria crónica (2). En este proceso se activan células antiinflamatorias como linfocitos T reguladores, los cuales promueven la regeneración muscular mediante la expresión de *FOXP3* y *AREG* (Anfiregulina) (3). Recientemente se han estudiado a los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPIO3) como tratamiento alternativo, los cuales han demostrado reducir significativamente la expresión de citocinas proinflamatorias (NF-KB, IL-6 e IL-1 $\beta$ ) (4).

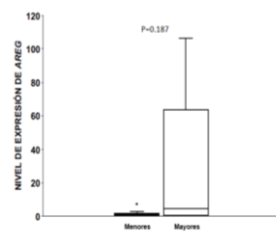
El objetivo del estudio fue determinar el impacto de los AGPIO3 sobre la expresión de *FOXP3* y *AREG* como marcadores de linfocitos T reguladores circulantes que participan en la regeneración muscular de pacientes con DMD.

**Material y métodos.** Se estableció el diagnóstico molecular de DMD a pacientes de 3-8 años y se realizó un ensayo clínico con asignación al azar doble ciego; el primer grupo recibió AGPIO3 (2.9 g/dl) y el segundo un placebo. Se midió de forma inicial la expresión de *FOXP3* y *AREG* en sangre periférica, posteriormente se suplementó con AGPIO3 o con placebo y se realizaron cuantificaciones mensuales de los transcritos en 6 ocasiones. También se evaluó función muscular mediante la escala de Vignos, Brooke y MRC en los meses 0, 3 y 6. Se cuantificó la proporción de EPA y DHA en eritrocitos antes y durante los meses de suplementación.

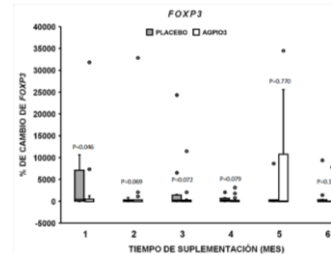
## Resultados.



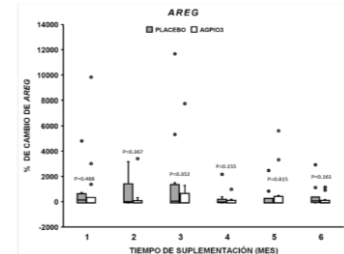
**Gráfico 1.** Expresión del mRNA de *FOXP3* en niños menores y mayores de 6 años con DMD.



**Gráfico 2.** Expresión del mRNA de *AREG* en niños menores y mayores de 6 años con DMD.



**Gráfico 4.** Expresión del mRNA de *FOXP3* durante la suplementación.



**Gráfico 5.** Expresión del mRNA de *AREG* durante la suplementación.

**Discusión.** Se encontró un aumento del mRNA de *FOXP3* en los niños menores de 6 años en comparación con los mayores de 6 años, existe fuerte correlación positiva ( $r = 0.534$ ,  $p = 0.007$ ) entre el aumento de la expresión de *FOXP3* y la pérdida de la función muscular medida con Vignos. Así mismo, la expresión de *FOXP3* correlacionó positivamente con la de *AREG*, por lo que *FOXP3* y *AREG* son parte indirecta de la regeneración muscular a través de linfocitos T reguladores  $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ . Los resultados de la suplementación con AGPIO3 mostraron una disminución en la expresión de *FOXP3* comparado con el grupo placebo y no se encontraron diferencias significativas en la expresión de *AREG*. Se infiere que los AGPIO3 participan en otras vías moleculares cuyos mecanismos podrían influir sobre la expresión de *FOXP3* y *AREG*.

**Conclusiones.** Los pacientes menores de 6 años con DMD presentan una regeneración preservada y activa de las fibras musculares con una mayor expresión de *FOXP3* en leucocitos circulantes comparado con mayores de 6 años. La suplementación con AGPIO3 disminuyó la expresión de *FOXP3* y no modifica la expresión de *AREG*.

## Agradecimientos.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, a los pacientes y familiares.

## Bibliografía.

- Flanigan K. *Duchenne and Becker Muscular Dystrophies*. *Neurol Clin*. 2014;32:671-688.
- Rosenberg A, et al. *Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy*. *Science Translational Medicine*. 2015;7.
- Burzyn D, et al. *A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair*. *Cell*. 2013;155(6):1282-1295.
- Rodríguez-Cruz M, et al. *Potential therapeutic impact of omega-3 long chain-polyunsaturated fatty acids on inflammation markers in Duchenne muscular dystrophy: A double-blind, controlled randomized trial*. *Clinical Nutrition*. 2017:1-12.



## AUSENCIA DE CORRELACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES AUDIOLÓGICAS Y VESTIBULARES DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 CON EL NÚMERO DE REPETIDOS DEL GEN *DMPK*

María de la Luz Arenas-Sordo, Diana Gutiérrez-Tinajero, Marla Trujillo-Bracamontes, Berenice Rivera-Mercado, Adriana Martínez García-Ramos, Oscar Hernández-Hernández, Jonathan J Magaña-Aguirre. Instituto Nacional de Rehabilitación. Departamentos de Genética, Audiología y Otoneurología. [mlarenassordo@hotmail.com](mailto:mlarenassordo@hotmail.com)

*Palabras clave: Distrofia miotónica, DMPK, hipoacusia y trastornos vestibulares*

**Introducción.** La Distrofia miotónica es una enfermedad neuromuscular, progresiva y multisistémica, causada por una mutación inestable de repetidos CTG en el gen *DMPK* en el Locus 19q13.3. El presente trabajo muestra los resultados de los hallazgos audiovestibulares y tiempo de evolución de la enfermedad y su correlación con los repetidos CTG del gen *DMPK*.

**Material.** Se estudiaron 58 pacientes que contaban con dx molecular de DM1 y sus controles, que correspondían a edad y sexo.

**Metodos.** Se realizó estudio audiológico y vestibular completo a los casos y a los controles: audiometrías, timpanometría, Emisiones otoacústicas, reflejo estapedial, logaudiometría, instrumento del índice dinámico de la marcha (IDM), el cuestionario de percepción de discapacidad por vértigo (PDV), posturografía y videonistagmografía.

**Análisis:** Estadística descriptiva para las variables cuantitativas (media, moda, mediana y rangos), porcentajes para las cualitativas. Comparación entre casos y controles con T-student para las variables cuantitativas y Chi-cuadrada para las cualitativas. Se realizó también Índice de correlación (Pearson) para las variables auditivas y vestibulares con el número de repetidos y tiempo de evolución.

**Resultados.** De los 58 pacientes, 64% fueron varones y 36% mujeres. 69% del total tenían antecedentes familiares de la enfermedad. Con la audiometría convencional la mitad de los pacientes (48%) presentaron algún grado de hipoacusia sensorial, comparando con los controles que fueron solamente 8.6% ( $p=0.0001$ ). Las caídas en altas frecuencias también se presentaron más en casos que en controles ( $p=0.001$ ). En la audiometría de altas frecuencias también se presentaron diferencias ( $p=0.00001$ ).

Las manifestaciones vestibulares se presentaron en 21 pacientes (36.2%) y hubo diferencia significativa con los controles ( $p=0.00001$ ). El nistagmus estuvo presente en 2 pacientes y en

ninguno de los controles. En las 3 escalas del PDV, 53.4% de los pacientes tuvieron algún grado de discapacidad, de los controles ninguno ( $p=0.00001$ ).

Las correlaciones que mostraron  $p$  significativa fueron IDM Con repetidos CTG ( $-0.3215$ ,  $p=0.0313$ ), pruebas de sacadas oculares ( $0.3143$ ,  $p=0.0355$ ) y en la audiometría de altas frecuencias con el tiempo de evolución de la enfermedad ( $0.3422$ ,  $p=0.0230$ ).

**Conclusiones.** Las caídas en altas frecuencias y la hipoacusia neurosensorial superficial fueron los hallazgos más frecuentes. Hubo correlación baja de los repetidos CTG con la prueba de sacadas oculares y el IDM y en la audiometría de altas frecuencias con el tiempo de evolución. Esto nos indica que el número de repetidos no se relaciona en la expresión del fenotipo de la hipoacusia, ya que los mecanismos de protección del oído se encuentran deficientes desde el principio de la enfermedad. El tiempo de evolución tiene alguna relación debido a que implica daño crónico auditivo (trauma acústico), y que en este caso pudiera deberse a mayor susceptibilidad en los pacientes con DM1.

**Tabla 1. Correlaciones positivas.**

ESTUDIO	REPETIDOS	p	TIEMPO EVOLUCIÓN	p
Audiometría Altas frec.	0.1436	0.3525	*0.3422	*0.230
IDM	*-0.3215	*0.0313	-0.2713	0.0748
PSO	*0.3143	*0.0355	0.1251	0.4184

### Bibliografía.

Qing Liu, Yu-Fei Zheng, Yan-Ping Zhu, Shi-Qing Ling, Wei-Rong Li. Clinical, pathological and genetic characteristics of a pedigree with myotonic dystrophy type 1. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015; 10: 1931-1936 DOI: 10.3892/etm.2015.2738.

Bjarne Udd, Ralf Krahe. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 891–905.

## REGISTRO DE PACIENTES DE LA CLÍNICA DE SÍNDROME DE DOWN DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Luis Vicente Gayosso-Gómez, Ana Gabriela de León-Becerra, Carolina Valle-Cruz, Elizabeth Adriana Mendieta-Amaya, Silvia Susana Gómez-Delgadillo, José Rubén Ortiz-Saldaña  
Clínica de Síndrome de Down de la Ciudad de México / Secretaría de Salud de la Ciudad de México  
lvgayossog@live.com

*Palabras clave: Síndrome de Down, Epidemiología, México*

**Introducción.** El Síndrome de Down es la cromosomopatía más común. En Estados Unidos se reporta que cada año nacen 6000 bebés con síndrome de Down (1 de cada 700 nacidos vivos). También se estima que 1 de cada 1200 personas (niños adolescentes y adultos) tiene síndrome de Down con una expectativa de vida que ha aumentado significativamente en las últimas décadas, siendo el promedio de vida actual de 47 años. Esto está condicionado a un mejor conocimiento y tratamiento de los padecimientos que disminuyen la calidad de vida y aumentan la mortalidad; y al desarrollo de guías clínicas para prevenir y tratar oportunamente estos problemas de salud (1). Esto se refleja en que la mortalidad ha disminuido un 40% en el primer año de vida entre 1979 y 2003.

En México no se tienen estadísticas precisas, específicas y actuales sobre las personas con Síndrome de Down. Los reportes en México solo indican una incidencia 3.5 por cada 10000 nacidos vivos (1/2857) (2). Se desconoce totalmente las comorbilidades y problemas de salud de la población mexicana con Síndrome de Down.

**Objetivo.** Dar a conocer la epidemiología de la población que se encuentra en seguimiento por la Clínica de Síndrome de Down de la Ciudad de México.

**Material y Métodos.** Para este reporte se presenta el registro epidemiológico derivado de todas las personas (niños y adultos) con Síndrome de Down que se encuentran en seguimiento médico en la Clínica de Síndrome de Down de la Ciudad de México en los primeros 4 meses desde su inauguración.

**Resultados.** Se tiene seguimiento de 204 pacientes con un rango de edad entre 1 semana a 57 años. El 49% son hombres y el 51% son mujeres. Los padecimientos encontrados en estos pacientes son los siguientes:

**Tabla 1. Comorbilidades encontradas en la 1° valoración de los pacientes de la Clínica de Síndrome de Down.**

Sistema	Padecimientos agrupados	Porcentaje
Oftalmología	Problemas de refracción, Cataratas, Defectos congénitos	29.9
Audiología	Hipoacusia, Otitis	4.4
Neurología	Epilepsia, Demencia, Trastornos de conducta	7.3
Ortopedia	Pie plano, Luxaciones, Escoliosis	24.5
Endocrinología	Hipotiroidismo, Hipertiroidismo,	22.0

	Diabetes Mellitus.	
Odontología	Alteraciones del esmalte, hipodontia, caries.	26.4
Neumología	Síndrome de apnea del sueño, neumonía, asma.	20.0
Dermatología	Dermatitis atópica, vitiligo, alopecia areata, onicomicosis. Foliculitis.	11.7
Gastroenterología	Reflujo gastroesofágico, Atresia duodenal, Páncreas anular, Hirschprung.	14.2
Hematología	Leucemia, Trombocitopenia, policitemia	2.4
Genitourinario	Hidronefrosis, hipospadias, Criptorquidia, testículo retráctil.	8.3
Cardiología (106 pacientes)	Defectos congénitos, alteraciones de la conducción, alteraciones degenerativas	72

**Discusión y Conclusiones.** Hasta este momento no existían estadísticas que se enfoquen a los principales problemas de salud en la población mexicana con Síndrome de Down.

Crear un registro epidemiológico de la población mexicana con Síndrome de Down permitirá crear guías clínicas específicas en México con el objetivo de tratar oportunamente y prevenir complicaciones. Esto mejorará la calidad de vida y podría aumentar la inclusión de las personas con Síndrome de Down a la vida social y laboral.

**Bibliografía.** 1. Bull MJ. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406. 2. Navarrete-Hernandez E, Canun-Serrano S, Valdes-Hernandez J, Reyes-Pablo AE. [Congenital malformations at birth: Mexico, 2008-2013]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(4):301-8.

## FACTORES DE RIESGO MATERNOS ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA EN RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DOWN

Jorge Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Andrea Sarahí Gutiérrez-Chávez<sup>1</sup>, Rafael Nieto-García<sup>3</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Christian Peña-Padilla<sup>1</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Izabel M. Ríos-Flores<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicios de Genética y

<sup>2</sup>Cardiología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; <sup>3</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México  
rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave: Obesidad materna, comunicación interauricular, canal atrio-ventricular*

**Introducción.** El 40-50% de los pacientes con síndrome Down (SD) presentan cardiopatía congénita (CC). Sin embargo, existen diferencias para el tipo de CC en distintas poblaciones, ya que el canal atrio-ventricular (CAV) es mayor en población caucásica y menor en hispanos (1). Aunque ésta variación étnica ha sido confirmada en México (2), el efecto de otros factores maternos no ha sido previamente estudiado en nuestra población. En éste trabajo evaluamos un grupo de factores de riesgo sociodemográficos y su efecto sobre la presencia de CC en recién nacidos (RN) con SD del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

**Material y Métodos.** En un estudio de corte transversal, e incluyeron 229 RN con SD que contaron con cariotipo y ecocardiograma cardiaco y que estudiados durante el periodo 2009-2016 en el CRIAC, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (Guadalajara, Jalisco, México). Para evaluar posibles factores de riesgo maternos, los pacientes con SD fueron divididos en que aquellos que presentaron una o más CC estructural (casos), para su comparación con el grupo de referencia (GR) constituido por pacientes con SD sin CC. Se consideró CC estructural a cualquier defecto cardiaco que no fuera fisiológico o transitorio (foramen ovale permeable (FOP), comunicación interauricular (CIA) tipo FOP, persistencia del conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar). Los datos se analizaron mediante análisis de regresión logística multivariada expresado como *odds ratio* ajustado (ORa), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

**Resultados.** La frecuencia de CC en nuestra muestra fue de RN con SD fue de 94/229 (41.1%), incluidos como casos, los cuales se compararon con los 135 RN con SD sin CC (58.9%). Por cariotipo, 212 presentaron trisomía 21 regular (93%), 8 mosaico (3.5%), 6 translocación (2.6%) y 3 otro cariotipo (1.3%). El sexo no marco diferencia en cuanto a la presencia de CC. Los casos presentaron por tipo de CC: CIA: 42.5%, comunicación interventricular (CIV): 24.4%,

CAV: 18%, tetralogía de Fallot: 3.2%, coartación aórtica: 3.2% y el resto, otros tipos de CA. El promedio de años de educación paterna fue menor en los padres de niños con SD que en los del GR (7.8 ±3.7 vs. ±9.1, p= 0.006). Las variables que mostraron asociación posterior al análisis multivariado se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Factores de riesgo maternos asociados a cardiopatía en pacientes con síndrome Down (SD).**

Tipo	Recién nacidos con SD		
	Con CC n= 94 (%)	Sin CC n= 135 (%)	ORa <sup>†</sup> (IC 95%)
Concepción en primavera	32 (34)	25 (18.5)	2.2 (1.0-4.5)
Escolaridad materna ≥13 años	10 (10.6)	9 (6.7)	0.2 (0.1-0.6)
Obesidad pregestacional	23 (28.4)	17 (14.7)	2.1 (1.0-4.3)
No uso de folatos pregestacional	89 (94.7)	117 (86.7)	3.3 (1.0-10.7)
Control prenatal inadecuado	10 (10.6)	2 3 (17)	2.9 (1.0-8.7)

CC: cardiopatía congénita, <sup>†</sup>ORa: *odds ratio* ajustado para educación paterna (años), <sup>‡</sup>índice de masa corporal (IMC) pregestacional ≥30 kg/m<sup>2</sup> y nivel socioeconómico bajo.

**Conclusiones.** La frecuencia de CC en niños con SD es similar a la de otras poblaciones (1,2). Nuestros pacientes presentaron predominio de CC tipo CIA, CIV y CAV, respectivamente, acorde a lo observado en población hispana (1,2). Sin embargo, las asociaciones encontradas reflejan que las condiciones socioeconómicas y nutricionales en las madres de los pacientes con SD influyen en la presencia y tipo de CC, sugiriendo interacciones de la vía del metabolismo de folatos.

**Agradecimientos.** A los programas de apoyo PROSNI/PROINPEP Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

- Bergstrom S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Edstedt-Bonamy AK, et al. 2016. Pediatrics 138:1-9.
- de Rubens-Figueroa J, Pozzo-Magaña B, Pablos-Hach JL, Calderon-Jimenez C, Castrejon-Urbina R. 2003. Rev Esp Cardiol 56:894-9.

## VARIANTES EN *TBX1*, *TBX20*, *ASTX-18-AS1*, *AXIN1*, *MTHFR*, *NKX2.5*, *BMP4* Y *NFATC1* EN PACIENTES CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Dolores Hernández-Almaguer<sup>1</sup>, José Lugo-Trampe<sup>2</sup>, Ricardo Cerda-Flores<sup>3</sup>, Francisco Orozco<sup>2</sup>, Eva Glenn<sup>1</sup>, Jaime García Guerra<sup>4</sup>, Gerardo Sánchez Cortés<sup>5</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>2</sup>

1. Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, Baja California .2. Departamento de Genética, Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Monterrey, Nuevo León . 3. Facultad de Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León . 4. Hospital Metropolitano Materno Infantil, Monterrey Nuevo León . 5. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Monterrey, Nuevo León  
dradoloreshdz@gmail.com

*Palabras clave: Cardiopatías Congénitas, Polimorfismos, Riesgo*

**Introducción.** Las Cardiopatías Congénitas abarcan una serie de anomalías en la estructura del corazón y / o grandes vasos y son la malformación humana más común con una frecuencia de 7:1000 recién nacidos vivos<sup>1</sup>. En México, representan la segunda causa de muerte en niños menores de 4 años<sup>2</sup>. La mayoría de los casos responden a un patrón de herencia multifactorial y se han descrito variantes genéticas de riesgo en algunas poblaciones<sup>3</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la asociación de 14 variantes polimórficas de un solo nucleótido en 8 genes en pacientes con defectos cardíacos congénitos aislados y sujetos sanos en una población del noreste de México.

**Material y Métodos.** Se incluyeron pacientes de dos hospitales públicos con diagnóstico de Comunicación Interauricular, Comunicación Interventricular o Canal Auriculoventricular; los controles se obtuvieron del banco de ADN del Departamento de Genética de la UANL. Todas las variantes se analizaron mediante RT-PCR para discriminación alélica. Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas, así como los OR para los diversos modelos de herencia y para el análisis de haplotipos.

**Resultados.** Se obtuvieron un total de 42 casos y 138 controles. Se encontraron dos variantes genéticas asociadas a riesgo. La variante rs472016 en *TBX20* mostró un OR de 1.8 (IC 95%: 1.12-3.14, p = 0.01) para el alelo T y un OR de 3.8 (IC 95%: 1.18-12.3, p = 0.01) para el genotipo TT. La variante rs12921862 en el gen *AXIN1* mostró un OR de 4.15 (IC 95% = 2.42-7.10; p = 6.618e-08) para el alelo A y un OR de 9.2 (IC 95%: 1.31-64.7, p = 0.008) para Genotipo AA. Dos variantes (rs370681 en el gen *AXIN1* y rs754505 en *NFATc1*) no presentaron equilibrio de Hardy Weinberg en nuestra población control

**Discusión.** Sólo dos de las 14 variantes analizadas muestran un riesgo similar al encontrado en población china, lo que puede explicarse por la heterogeneidad genómica de cada población. Las variantes rs1801133 y rs1801131, ambas en el gen *MTHFR* y previamente reportados en otros estudios en población mexicana como variantes de riesgo para cardiopatías, no mostraron asociación a riesgo en nuestra población.

**Conclusiones:** Las variantes rs472016 y rs12921862 se asociaron a la presencia de cardiopatías en nuestra población. Se requieren otros estudios para conocer la frecuencia y el papel que desempeñan estas y otras variantes genéticas en la fisiopatología de estas condiciones en otros estados del país. Conocer las variantes de riesgo presentes en nuestra población permitirá diseñar mejores medidas de prevención.

### Bibliografía:

1. Burn J, Goodship J.( 2007). Congenital Heart Disease. En Rimoin D, Connor J, Pyeritz R, Korf B, editors. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. pp. 1083-1159. Pennsylvania: Elsevier.
2. Torres-Cosme JL, Rolón-Porras C, Aguinaga-Ríos M, Acosta-Granado PM, ReyesMuñoz E, Murguía-Peniche T (2016) Mortality from Congenital Heart Disease in Mexico: A Problem on the Rise. PLoS ONE 11(3): e0150422. doi:10.1371/journal.pone.0150422
3. Blue GM, Kirk EP, Giannoulata E, Sholler GF, Dunwoodie SL, Harvey RP, Winlaw DS.(2017) Advances in the Genetics of Congenital Heart Disease: A Clinician's Guide. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 21;69 (7):859-870.
4. Sánchez-Urbina, R., Galaviz-Hernández, C., Sierra-Ramírez, J. A., Rangel-Villalobos, H., Torres-Saldúa, R., Alva-Espinoza, C., Arámbula-Meraz, E. (2012). Polimorfismo 677CT del gen de la metilentetradihidrofolato reductasa y cardiopatías congénitas aisladas en población mexicana. Revista Española de Cardiología, 65(02), 158-163.
5. Balderrábano-Saucedo, N. A., Sánchez-Urbina, R., Sierra-Ramírez, J. A., García-Hernández, N., Sánchez-Boiso, A., Klunder-Klunder, M., Vizcaíno-Alarcón, A. (2013). Polymorphism 677c→t MTHFR gene in mexican mothers of children with complex congenital heart disease. Pediatric Cardiology, 34(1), 46-51. doi:10.1007/s00246-012-0380-y

## DESCRIPCIÓN DE UNA MUTACIÓN NUEVA EN EL GEN *EFNB1* EN UNA PACIENTE CON DISPLASIA CRANEOFRONTONASAL CON MELANOSIS OCULI Y DEFECTOS GENITOURINARIOS DE LA LÍNEA MEDIA

Elizabeth Acosta Fernández<sup>1</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruiz<sup>2</sup>, Gemma Rivas Soto<sup>1</sup>, Mireya Orozco Vela<sup>1</sup>, Christian Peña-Padilla<sup>1</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Jorge Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, <sup>2</sup>Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, Ciudad de México; <sup>1</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara rocoronar@gmail.com

*Displasia craneofrontonasal, defectos de línea media, EFNB1*

**Introducción.** El síndrome o displasia craneofrontonasal (DCFN, OMIM 304110), es un trastorno del desarrollo ligado al cromosoma X que se caracteriza por presentar displasia frontonasal, sinostosis coronal, asimetría craneofacial, punta nasal bífida, hipertelorismo, anomalías esqueléticas y ectodérmicas. En algunos casos, también defectos de línea media, incluyendo labio y/o paladar hendidos. Paradójicamente, son las mujeres heterocigotas quienes presentan mayor afección en comparación con los hombres hemocigotos (1). Es causado por una mutación en el gen *EFNB1* en Xq12, que codifica para una efrina-B1 (OMIM \*300035). Presentamos una adolescente con DCFN, la cual presenta manifestaciones inusuales que incluyeron melanosis oculi y defectos de línea media (DLM) a nivel uterino y renal, donde se corroboró mediante secuenciación Sanger una mutación tipo *nonsense* en el exón 5 del gen *EFNB1*.

**Reporte de caso:** Femenino de 13 años de edad, producto de la 4ª. gesta de embarazo normo evolutivo, resuelto vía vaginal sin complicaciones neonatales. Padres no consanguíneos, madre sana. Desde su nacimiento se observó pelo crespo, grueso, asimetría facial, hipertelorismo, nariz bífida, paladar ojival, pabellones de implantación baja, melanosis *oculi* y hernia umbilical. La TAC de cráneo con reconstrucción 3D mostró cráneo bífido anterior, sinostosis de sutura coronal izquierda que fue corregida quirúrgicamente antes del año de edad. A los 3 años Oftalmología identificó glaucoma pigmentario, nistagmus horizontal y miopía. Presenta fragilidad ungueal y persiste con asimetría facial. A los 13 años presenta menarca con sangrados transvaginales irregulares. Se realiza ultrasonograma pélvico y RMN de pelvis que demuestran la presencia de un útero didelfo completo con doble canal vaginal y ovarios en situación y número adecuado. El urograma excretor evidencia la presencia de un doble canal colector, ambos riñones con tamaño, morfología y situación normal. Se realizó análisis mutacional en el ADN de la proposita del gen *EFNB1* mediante secuenciación Sanger. Los datos de secuenciación se compararon con la Secuencia de referencia *EFNB1* GenBank (NM\_004429.4 y ENST00000204961.4).

Se encontró una mutación heterocigótica *nonsense* c.1426 G>T previamente no descrita, en el exón 5 del gen *EFNB1*, que conlleva a un cambio p.Glu>X. Se buscó la misma mutación en ambos padres, siendo el estudio negativo para la misma.

**Conclusiones.** Los DLM en la DCFN son reconocidos como manifestaciones de la mutación del gen *EFNB1* en la DCFN (2). De entre los DLM, los genitourinarios han sido reportados solamente en dos pacientes previas, incluyendo *uterus arcuatus* (3) y en otra, duplicación del útero, riñones y uréteres (4). Pese a ello, la fusión anormal de derivados Müllermanos se ha propuesto como una de las etiologías para la falla reproductiva reportada en hasta el 25% de éstas pacientes. Sin embargo, por el número escaso de pacientes identificadas con dichas anomalías, es evidente que su presencia debe ser evaluada sistemáticamente en todas las pacientes con DCFN. Aunque hay pocos casos documentados de DLM con afección del desarrollo Müllermano en la DCFN, apoyamos la idea que sugiere que la alteración de la migración normal deriva de la inactivación del sistema de *EFNB1* y puede, llevar a DLM como los reportados. La mutación de novo encontrada en ésta paciente no ha sido previamente descrita. La melanosis oculi con glaucoma pigmentario no ha sido previamente reportada en la DCFN que puede ser considerada en base a una propuesta previa (5), como una manifestación de la neurocristopatía de la DCFN.

**Agradecimientos.** Al programa de apoyo PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Wieland I, Jakubiczka S, Muschke P, Cohen M, Thiele H, et al. 2004. *Am J Hum Genet* 74: 1209-1215.
2. Wieland I, Reardon W, Jakubiczka S, Franco B, Kress W, et al. 2005. *Hum Mutat* 26:113-8.
3. Wieland I, Jakubiczka S, Muschke P, Wolf A, Gerlach L, et al. 2002. *Cytogenet Genome Res.* 99:285-8.
4. Wieacker P, Wieland I. 2005. *Mol Genet Metab* 86:110-116.
5. Benson MT, Rennie IG. 1992. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (1992)230:226-229.



## ASTROCITOMA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME SOTOS

Jehú Rivera-Vargas, S. Alejandro Brukman-Jiménez, Lucina Bobadilla-Morales, Alfredo Corona-Rivera, J. Román Corona-Rivera

Servicio de Genética, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

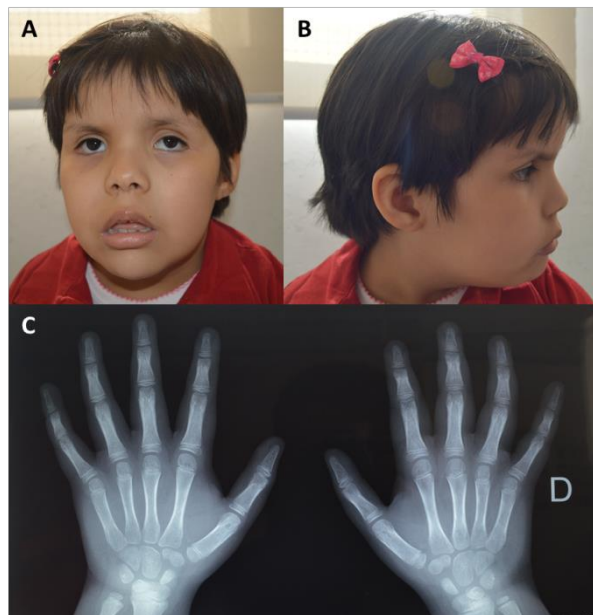
lucinabo@gmail.com

*Palabras Clave: Sobrecrecimiento, astrocitoma y síndrome Sotos*

**Introducción.** El síndrome Sotos 1 (MIM 117550) es un síndrome de sobrecrecimiento con riesgo aumentado a desarrollar neoplasias (1). Prevalencia estimada de 1:14,000 nacidos vivos (2). Clínicamente se caracteriza por tres datos cardinales, sobrecrecimiento, facies característica y alteraciones del desarrollo (2). Es causado por una mutación heterocigota en el gen *NSDI* o delección en la región 5q35.3 que ocasionan pérdida de función, el gen codifica para la proteína histona metiltransferasa que participa en la regulación de la cromatina, actuando como coactivador o correpresor (1). Los pacientes tienen un riesgo de desarrollar tumores del 2- 3% (2,4), un mayor riesgo a presentar malignidades antes de la edad adulta, dentro de las cuales se incluyen tumores de la cresta neural (neuroblastoma y glioma), tumor de Wilms y neoplasias hematológicas (1). Se considera que las neoplasias linfo-hematológicas son las más frecuentes (4). Se hereda de forma autosómica dominante, el 95% de los casos son *de novo* (2).

El objetivo de nuestro trabajo es describir un infante con astrocitoma y síndrome Sotos, esta asociación no ha sido descrita previamente en un paciente.

**Reporte clínico.** La *propositus* tiene 6 años 9 meses, producto de gesta 2, madre de 37 años y padre de 34 años al nacimiento, sanos, no consanguíneos. Evaluación prenatal normal. Nació vía cesárea por cesárea iterativa de 40 semanas de gestación, Apgar de 9 a los cinco minutos, talla 61cm (>P97), peso 5,400g (>P97). Exploración física: Macrocefalia, facies inexpresiva, frente amplia, abombada, cejas escasas parte externa, anomalía de Duane bilateral, nistagmo horizontal bilateral, desviación de la comisura labial a la derecha, boca en carpa, lóbulos auriculares hipoplásicos, obesidad y acantosis nigricans en cuello y axilas (Fig. 1, A-B). Somatometría a los 6 años 4 meses, talla 130 cm (3DE), peso 42.5 Kg (8.7 DE) y perímetro cefálico 57 cm (4.3 DE). Evaluación neurológica, retraso del desarrollo y epilepsia parcial compleja en tratamiento con levetiracetam. Examen cardiológico normal. Radiografía anteroposterior comparativa de ambas manos con edad ósea avanzada (Fig. 1, C). RMN cráneo proceso ocupante en región supraselar que involucra hipotálamo, quiasma y cisterna interpeduncular, que mide 4.3 cm por 3 cm. Quistes aracnoideos Galassi tipo I e hidrocefalia obstructiva. Ultrasonograma abdominal, doble sistema colector y leve dilatación pielocalicial. En los hallazgos anatomopatológicos se encontró astrocitoma hipotalámico de vías ópticas en tratamiento actual con vinblastina. Cariotipo:46,XX. MLPA: rsa(SALSA P245 Microdeletion Syndrome-1)x2.



**Fig.1. Facies característica: frente amplia y prominente con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo (A-B), radiografía AP de ambas manos a los 6 años con ocho núcleos de osificación en carpo (C).**

**Conclusiones.** Theodoulou et al. (2015) describieron el primer paciente adulto con astrocitoma talámico de bajo grado y síndrome Sotos. Nuestro caso a diferencia del reportado, se trata de un infante con astrocitoma hipotalámico de vías ópticas, por lo que consideramos nuestro reporte como el primer caso de astrocitoma y síndrome Sotos en paciente infante. Aunque el riesgo tumoral es bajo en esta entidad y no se recomienda screening, consideramos una vigilancia más estrecha en este tipo de pacientes. Las mutaciones en gen *NSDI*, delecciones y alteraciones epigenéticas tienen una importante participación en el desarrollo de neoplasias (1), nosotros haremos posteriormente el análisis de secuenciación del gen *NSDI*.

**Agradecimientos.** A la Universidad de Guadalajara por el financiamiento brindado a través del programa PROINPEP.

### Bibliografía.

- Berdasco M, Roper S, Setien F, Fraga MF, Lapunzina P, et al. 2009. Proc Natl Acad Sci U S A. 106(51):21830-5.
- Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. 2004 [updated 2015]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Bennett RL, Swaroop A, Troche C, Licht JD. 2017. Cold Spring Harb Perspect Med. 7(6).
- Theodoulou E, Baborie A, Jenkinson MD. J Clin Neurosci. 2015 Feb;22(2):413-5.

## HIPOCALCEMIA COMO DATO INICIAL DE SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11 EN MUJER DE 45 AÑOS.

Anasofia Elizondo Plazas<sup>1</sup>, Areli López Uriarte<sup>1</sup>, Iris Gisell Tirado Torres<sup>1</sup>,  
José de Jesús Lugo Trampe<sup>1</sup>, Laura Elia Martínez de Villarreal<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”,  
Universidad Autónoma de Nuevo León, correo electrónico: [aep.7592@gmail.com](mailto:aep.7592@gmail.com), [areli.lopez@gmail.com](mailto:areli.lopez@gmail.com)  
Palabras clave: 22q11 en vida adulta, Delección, Hipocalcemia

**Introducción:** El síndrome de delección 22q11 engloba un amplio espectro de presentaciones clínicas y es el síndrome de microdelección intersticial más frecuente en el humano (1 en 4,000 RNV). Generalmente su sospecha se realiza en la vida neonatal, por las alteraciones faciales, cardiovasculares y de otros órganos. Se presenta el caso de una adulta cuya primera manifestación clínica reconocida por un médico fue la tetania.

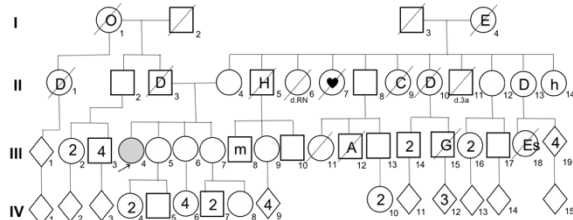


Fig. 1. Árbol genealógico del caso clínico.

**Caso clínico:** Femenina de 45 años de edad, cuarta gesta de padres no consanguíneos. Soltera, desempeño escolar deficiente, vive en casa con su madre. Hipotiroidismo primario diagnosticado hace 7 años durante evaluación médica después de sufrir accidente automovilístico. Al interrogatorio intencionado, inicia con aumento de peso de 8kg, intolerancia al frío, estreñimiento y caída de cabello 2 años previos al diagnóstico. Actualmente en tratamiento con Levotiroxina 150mcg con buen apego. Inició su padecimiento actual al ser evaluada en urgencias por presentar movimientos anormales que se describieron como crisis tónicas, sin pérdida del estado de alerta y sin relajación de esfínteres. Al momento de la admisión al servicio, la paciente presentó hipocalcemia de 3.6mg/dL (8.5-10.2mg/dL) e hipofosfatemia, así como niveles bajos de PTH intacta, compatibles con hipoparatiroidismo. Se refirió a Genética para descartar diagnóstico sindrómico por los hallazgos de hipotiroidismo primario (autoinmune), hipoparatiroidismo, alteración renal, signos de depresión y dismorfias faciales. A la exploración física: talla 146.5cm (-1.9DS), peso 80.7kg (+3.3DS), IMC 37.6kg/m<sup>2</sup>, perímetro cefálico 53.5cm (P10-25). Edad aparente mayor a la cronológica, cooperadora, orientada, voz nasal. Aperturas palpebrales con ligera inclinación hacia abajo, cejas semiarqueadas. Puente nasal angosto con dorso recto.

Pabellones auriculares de implantación limítrofe, mostrando hipoplasia del hélix inferior y lóbulos adheridos de manera bilateral. En el cuello se observa bocio difuso grado II. Microarreglos de CGH evidencian una delección de 2.5Mb en la región 22q11.21, confirmando diagnóstico del síndrome de delección 22q11. A su egreso, se refirió a Cardiología y en el ecocardiograma transtorácico se reportan cavidades derechas discretamente dilatadas y septum interventricular con paso de flujo Doppler sugestivo de cortocircuito tipo CIA fenestrada.

**Discusión:** La presencia de hipocalcemia, con enfermedad tiroidea autoinmune y retraso en el crecimiento, deben ser considerados datos de sospecha de alguna entidad sindrómica, aún en la vida adulta. Siendo estos hallazgos clínicos cruciales para el diagnóstico presuntivo del síndrome de delección 22q11, y con la posterior confirmación del diagnóstico mediante herramientas citogenéticas, es posible proveer el asesoramiento genético a la paciente y su familia, otorgando un manejo integral que ayude en la mejoría de la calidad y pronóstico de vida.

**Agradecimientos:** Dr. Camilo Daniel González Velázquez.

### Bibliografía:

- Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11 . 2 deletion syndrome. 2012;14(10):836–43.
- Lun W, Fung A, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11 . 2 deletion syndrome. 2015;(September 2014):1–11.
- Levy-shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z, Katz U, Somech R, Pinhas-hamiel O, et al. Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11 . 2 deletion syndrome. 2017;(October 2016):1–8.
- Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, Lambiasi C, Calcagni G, Trezzi M, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11 . 2 deletion syndrome : From well-established knowledge to new frontiers. 2018;(February):1–12.

## CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN EN RELACIÓN A SUS VARIANTES CITOGÉNÉTICAS

Morales Ochoa Hortencia, Sánchez Sánchez Luz María, Velasco Villa Gabriela, Palacios Saucedo Gerardo del C.  
Hospital de Especialidades UMAE 25, IMSS, Monterrey, N.L.  
[drmoralesochoa@gmail.com](mailto:drmoralesochoa@gmail.com)

Palabra clave: síndrome de Down, variante citogenética, cardiopatía congénita.

**INTRODUCCION:** El síndrome de Down es una enfermedad genética resultante de la trisomía, translocación desequilibrada o mosaicismo de dicho par. Las cardiopatías congénitas aparecen en 40 a 60% de los individuos con Síndrome de Down, siendo una de las principales causas de morbimortalidad.

**OBJETIVO:** Determinar que cardiopatías congénitas se presentan en pacientes pediátricos con síndrome de Down en relación a sus variantes citogenéticas.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio en el que se incluyeron niños con Síndrome de Down que contaban con estudio citogenético (cariotipo) y evaluación cardiológica para determinar si tenían o no cardiopatía congénita y que tipo de cardiopatía presentaban. El periodo de estudio fue de 5 años. Se realizó prueba de  $X^2$  o Exacta de Fisher y U de Mann Whitney. Se consideró significancia estadística  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS:** Se incluyeron 288 pacientes con Síndrome de Down, de los cuales 110 (38.2%) presentaron uno o más defectos cardiacos. De acuerdo al cariotipo, 268 pacientes (93%) tenían trisomía clásica por no disyunción, 11 (3.8%) translocación y 9 (3.1%) mosaicismo. No hubo relación entre las variantes citogenéticas y la presencia o no de cardiopatías. La CIV se presentó en 51.4% de los niños estudiados, PCA en 41.5% y CIA o FOP en 22.5%, mientras que el canal AV en el 10.8%. Al analizar los tipos de cardiopatías y las variantes citogenéticas, no hubo diferencia estadísticamente significativa, a excepción de la Tetralogía de Fallot que se asoció a la translocación ( $p=0.001$ ).

**DISCUSION:** Las cardiopatías congénitas se presentan en un 40-60% de los pacientes con síndrome de Down, y es la principal causa de mortalidad<sup>1</sup>. Estudios españoles reportan que las cardiopatías más frecuentes en síndrome de Down son CIV<sup>2-3</sup>, mientras que en niños mexicanos se encontró que era más frecuente la PCA y la CIA<sup>4</sup>. En nuestro estudio encontramos que la PCA y la CIV eran los defectos cardiacos más frecuentes en niños con Down del noreste de México.

**CONCLUSIONES:** La comunicación interventricular (CIV) y la persistencia del conducto arterioso (PCA) son los defectos cardiacos más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down en el noreste de México. No hubo relación estadísticamente significativa entre el tipo de variante citogenética del Síndrome de Down y la presencia o no de cardiopatías congénitas. La Tetralogía de Fallot se asoció a la presencia de translocación.

1. Fahed, A. Et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ. Res* 2003; 112: 707-720.
2. F. Núñez Gómez, J.L. López-Prats Lucea. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012; 68: 415-420.
3. De Rubens Figueroa J, Del Pozzo Magaña B, Pablos Hach J, Calderon Jimenez C, Castrejon Urbina R. Malformaciones cardiacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 894-899.
4. Espinola Zavaleta N, et al. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down de una población residente en la ciudad de México. *An Med* 2015; 60: 171-175.

## DESORDEN DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR 46,XX A PROPÓSITO DE UN CASO

Adrián Saddam López Chávez estudiante de medicina, Araceli Valencia Hernández, Miriam Margot Rivera Ángels, Norma Gómez Sandoval citogenética, David Pablo Bulnes Mendizabal jefe del servicio de Patología del Hospital del niño, Rubicel Díaz Martínez jefe del servicio de genética, Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, adrian.chavezl@hotmail.com, rubistein@gmail.com.

*Palabras clave: DDS-Ovotesticular, disgenesia testicular, criptorquidia.*

**Introducción:** Los desordenes del desarrollo sexual constituyen un amplio abanico de patologías originadas por anomalías en alguna de las etapas del desarrollo fetal imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético. (2) El desorden del desarrollo sexual ovotesticular (DDS-OVT o hermafroditismo verdadero) es la forma más rara de DDS en humanos, este se caracteriza por la presencia de tejido ovárico y testicular bien desarrollados en forma aislada o fusionado en un ovotestes. Esta patología presenta una incidencia de 1/20.000 nacidos masculinos (7). El trastorno puede estar implicado en menos del 3-10 % de todos los TDS (7).

**Objetivo:** Presentar y poner a discusión el caso de un paciente con el diagnóstico de DDS-Ovotesticular y realizar revisión de la bibliografía.

**Resultados:** Paciente masculino de 4 años de edad que acude a consulta enviado de cirugía para valoración post-operado de orquidopexia izquierda, con resultados de patología demostrando tejido testicular y ovario rudimentario. Producto de gesta 1, no planeado, obtenido a las 40 semanas de gestación por vía vaginal sin alteraciones al momento del nacimiento. A los 30 días de nacidos se hace el diagnóstico criptorquidia izquierda, desarrollo psicomotor normal. Peso 18.3 (p71), talla 108 (p90), PC 50.5 (p34). Sin dismorfias faciales, miembros superiores con presencia de manchas hipopigmentadas que siguen las líneas de Blaschko, genitales masculinos, pene de adecuado tamaño y forma, testículo derecho presente en bolsa escrotal, no se encuentra testículo izquierdo. Ultrasonido testicular, testículo derecho con microcalcificaciones. Cariotipo 46, XX (42 metafases). Resonancia magnética de cráneo, sin alteraciones. Reporte de estudio histopatológico, material del canal inguinal izquierdo corresponden a remanente de estructuras con diferenciación mülleriana y constituyen gónada femenina, segmento de salpinge y una estructura rudimentaria de aspecto uterino que incluye mucosa endometrial.

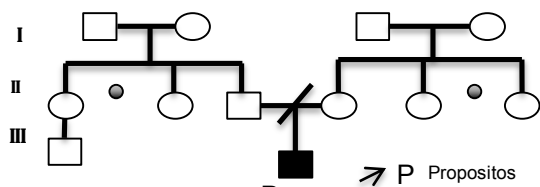


Fig.1. Árbol Genealógico. DDS-Ovotesticular

**Discusión:** El DDS-ovotesticular es una alteración que se debe diagnosticar de manera oportuna. En el caso presentado, el paciente fue diagnosticado gracias a que se realizó una orquidopexia izquierda dando pauta a que se hicieran estudios de patología y los exámenes genéticos. Hay una relación muy importante entre la criptorquidia y alteraciones genéticas, esta puede aparecer aisladamente, asociada a otras anomalías congénitas, o ser signo de endocrinopatías o de alteraciones cromosómicas o alteraciones del desarrollo sexual. Siempre se debe descartar de inicio en los pacientes con criptorquidia la posibilidad de un DDS, ya que este puede ser un dato mínimo de la enfermedad, y la sospecha ayudaría a iniciar un tratamiento temprano y dar una mejor calidad de vida.

**Conclusión:** Los desordenes del desarrollo sexual, en especial el DDS-Ovotesticular son consideradas enfermedades raras que deben tener un diagnóstico temprano para el tratamiento oportuno con un enfoque multidisciplinario.

**Agradecimiento:** Agradezco a todos los colaboradores ya que gracias al enfoque dado se pudo llegar a un diagnóstico.

### Bibliografía:

- Sadler T. W. (2016). Embriología Médica Langman. 13th ed. Barcelona: Wolters Kluwer, pp.261-264.
- L Audí Parera, R Gracia Bouthelie, L Castaño González, A Carrascosa Lezcano, J Barreiro Conde, JA Bermúdez de la Vega, et al. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc diagn ter pediatr.*2011;1:1-12.
- Castillo Ruiz, V., Uranga Hernandez, R. and Zafra, G. (2012). *Genética Clínica*. 1st ed. México: Manual Moderno, p.289
- Elena V, Michael Z, Jörg G, Andreas N, Eberhard N. Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46,XX Male Syndrome, Compared with 47,XXY Klinefelter Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*2007;92(9):3458–3465.
- JL Lechuga Campoy, AM Lechuga Sancho. Criptorquidia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:1:34-43
- R.J. Auchus, A.Y. Chang. 46,XX DSD: The masculinised female. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.*2010; 24 219–242
- L, A. (2014). Trastorno del desarrollo sexual 46,XX. [online] Orphanet. Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?%20lng=ES&Expert=2138](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?%20lng=ES&Expert=2138) (JUN 2018)



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CITOGENÉTICAS DE MOSAICOS PIGMENTARIOS EN LA CLÍNICA DE GENODERMATOSIS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.

Patricia Martín Gutiérrez<sup>1</sup>, Rodrigo Reyes Pavón<sup>1</sup>, Ana Gabriela Pérez Romero<sup>1</sup>, Adameck Hernández Collazo<sup>2</sup>,  
Jaime Asael López Valdez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes, patymg96@gmail.com

<sup>2</sup> Clínica de Genodermatosis, Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Asesor Principal: jasalo@hotmail.com

*Palabras clave: mosaico pigmentario, genodermatosis.*

**Introducción:** Mosaico genético define a cualquier organismo que tiene dos o más líneas celulares con expresión de uno o más genes, derivadas de un mismo cigoto (1), ocasionado por un mecanismo genómico o epigenético. El mosaico pigmentario se caracteriza por la presencia de discromías cutáneas (hipo o hiperocrómicas) de distribuciones embriológicamente determinadas (1). Se utiliza la clasificación de Happle, que describe los patrones de líneas de Blaschko (finas y gruesas), tablero de ajedrez, filoide, en parches sin separación de línea media, lateralizado y en banda. Se han reportado trastornos extracutáneos asociados a las manifestaciones pigmentarias así como alteraciones citogenéticas (1,2).

El objetivo de esta investigación es presentar las características clínicas y citogenéticas de pacientes con mosaico pigmentario evaluados en la clínica de Genodermatosis en 5 años.

**Material y Método:** Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de los pacientes evaluados con mosaicismo pigmentario de marzo de 2011 a junio de 2018 en la clínica de Genodermatosis del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y se describieron sus características demográficas, clínicas cutáneas, extracutáneas y estudios citogenéticos.

**Resultados:** Se detectaron 12 pacientes con mosaicos pigmentarios; 7 hombres y 5 mujeres, con edad promedio al diagnóstico de 8.73 años. La forma clínica más frecuente fue el nevo pigmentario (6 casos), seguido de hipomelanosis de Ito (4 casos) y 2 casos de hipermelanosis nevoide lineal arremolinada. El mosaico hiperpigmentario fue el más frecuente (66%). Mediante la clasificación de Happle, el 83% se concentró en el tipo 1 (9 de tipo 1a y 1 de tipo 1b) además de 1 para tipo 3 y 1 tipo 4.

La afectación extracutánea se encontró en 58.3%, siendo más frecuente el compromiso neurológico, seguido por el musculoesquelético (25%), renal (16.6%), un caso asociado a cardiopatía (0,83%) y uno a pancitopenia (0,83%). Se realizó cariotipo en fibroblastos de biopsia de piel clara y oscura de acuerdo a procedimientos ya descritos en 9 pacientes, encontrando alteraciones en 5 (55.5%): 1 triploidía, 1 deleción 18p, 2 con isocromosoma 12p y 1 con aberraciones cromosómicas inducidas y espontáneas positivas para anemia de Fanconi ya que el paciente presentaba conjuntamente pancitopenia. Se realizó cariotipo

en sangre en dos pacientes: uno con triploidía y otro con isocromosoma 12p, ambos con reporte normal.

**Discusión:** Al igual que en el estudio de Castro Pérez en Argentina (3), el nevo pigmentario plano fue la categoría clínica más detectada, así como el menos asociado a manifestaciones extracutáneas. Seguido en frecuencia está el mosaicismo tipo Ito, acompañado de manifestaciones extracutáneas severas en el 100%. Además, en tres de los cuatro pacientes con hipomelanosis tipo Ito, se confirmó la asociación a las mutaciones somáticas descritas en la literatura, con triploidías y aneuploidías en los cromosomas 12 y 18, que afectan la expresión de los “genes pigmentarios” (4). El tercero más frecuente fue la hipermelanosis nevoide lineal y arremolinada, con dos casos, y que concordando lo previamente descrito, no mostró asociación extracutánea pero sí a otros síndromes cutáneos como facomatosis pigmento-queratósica (5). Interesantemente se encontraron dos casos de isocromosoma 12p (síndrome de Pallister Killian), con una incidencia estimada de 1 en 5.1 millones de recién nacidos vivos (6).

**Conclusión:** Se describen las características clínicas y somáticas en pacientes con mosaico pigmentario siendo entidades poco frecuentes a nivel mundial, encontrándose predominio por el sexo masculino, la forma de nevo pigmentario plano, con manifestaciones extracutáneas en el 58.3% y alteraciones citogenéticas en 55,5%. Se destaca la importancia de que a todo paciente con mosaico pigmentario se le realice una valoración clínica completa y estudio de cariotipo en sangre y fibroblastos de piel clara y oscura para poder otorgar un asesoramiento genético adecuado.

### **Bibliografía:**

1. Kouzak S, Teixeira M, Carvalho I. 2013. *An Bras Dermatol.* 88: 507-517.
2. Happe R. Mosaicism in human skin. 1993. *Arch Dermatol.* 129: 1460-1470.
3. Castro-Pérez G, Della P, Cabrera H, García S. 2011. *Dermatol Arg.* 17: 375- 381.
4. Pavone P, Practicò AD, Tuggieri M, Falsaperla R. 2015. *Neurol Sci.* 36: 1173- 1180.
5. Di Lernia V. 2015. *Ped Dermatol.* 24: 205-210.
6. Blyth, M. et al. 2015. *J. Med. Genet.* 52: 454-464.

## SÍNDROME DE HIPERFOSFATASIA Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL ASOCIADO A DENTINOGÉNESIS IMPERFECTA Y MOSAICO PIGMENTARIO

Ruiz Herrera Adriana<sup>1A</sup>, Ortiz Solis Dulce María<sup>1B</sup>, Espinoza Huerta Nancy<sup>1C</sup>, Vargas Ramírez Guadalupe<sup>1D</sup>, Cruz Anleu Irving Arturo<sup>1E</sup>, Alba Medina Ruben<sup>1F</sup>, González Segoviano Alejandra<sup>1G</sup>, Hernández Vargas Alberto<sup>2</sup>, Salas Labadía Consuelo<sup>3</sup>

1. Genética Médica, Dermatología, Odontología, Neurología, Nefrología, Cardiología, Ortopedia. Hospital de Especialidades Pediátrico de León; 2. Oftalmología, Hospital Ángeles León; 3. Laboratorio de genética y cáncer, Instituto Nacional de Pediatría.

ruizhadriana@hotmail.com

*Palabras clave: Hiperfosfatasa, dentinogénesis imperfecta, mosaico pigmentario*

**Introducción.** El Síndrome de Hiperfosfatasa con Discapacidad Intelectual, también conocido como Síndrome de Mabry o HPMRS por sus siglas en inglés, pertenece a un grupo heterogéneo de deficiencias de biosíntesis de glicosilfosfatidilinositol. Se caracteriza por elevación persistente de la fosfatasa alcalina, discapacidad intelectual, dismorfias y malformaciones. Existe expresividad clínica muy variable desde discapacidad intelectual leve no sindrómica hasta formas sindrómicas severas con malformaciones múltiples (1). Se han encontrado variantes en 16 genes *PIG* y *PGAP*, con patrón de herencia autosómico recesiva (2). Se considera una prevalencia menor a 1/1'000,000.

El objetivo de este trabajo es hacer la descripción de una paciente con diagnóstico de Síndrome de Hiperfosfatasa con Discapacidad Intelectual, asociado a dentinogénesis imperfecta y mosaico pigmentario.

**Caso Clínico.** Paciente de 7 años de edad producto de la gesta 2 de 3, de padres sanos no consanguíneos, con un aborto previo. Tiene antecedente de arteria umbilical única, presenta discapacidad intelectual, macrodisco óptico bilateral, dentinogénesis imperfecta, prolapso de la válvula mitral, ectopia renal derecha cruzada, escoliosis congénita compensada, coxa valga bilateral, mosaicismo pigmentario, hipoplasia de la uña del 5to orjejo bilateral, dismorfias menores, y niveles de fosfatasa alcalina persistentemente elevados.

A la exploración (*Figura 1*) discreta ptosis palpebral, dentinogénesis imperfecta con microdoncias, escoliosis, hernia umbilical pequeña, varias dismorfias menores.



**Fig 1. Fenotipo.** A) Cejas anchas, fisuras palpebrales largas, discreta ptosis palpebral derecha, pabellones auriculares grandes. B) Dentinogénesis imperfecta, microdoncias, diastema. C) Mosaico pigmentario, hernia umbilical pequeña. D) Diastasis entre 1er y 2do orjejo, hipoplasia de la 5ta uña.

**Material y Métodos.** Previo consentimiento informado se realizó cariotipo en sangre periférica, piel clara y oscura como parte del Protocolo de Mosaico Pigmentario del Instituto Nacional de Pediatría. Pendiente molecular.

**Resultados.** El cariotipo reportó 46,XX normal en 50 metafases con 450-500 bandas de resolución.

**Discusión.** Previamente se han reportado alteraciones dentales en este grupo de síndromes. Sin embargo a nuestro conocimiento la dentinogénesis imperfecta y el mosaicismo pigmentario no están previamente reportados. Llama la atención que en pacientes con Hipofosfatasa sí está reportada la dentinogénesis imperfecta. Se requieren más estudios para entender los mecanismos subyacentes en la patología dental de pacientes con Hiperfosfatasa.

**Conclusiones.** Reportamos el caso de una paciente con Síndrome de Hiperfosfatasa y Discapacidad Intelectual, con nuevos hallazgos clínicos. La mayoría de este grupo de síndromes se diagnostica por secuenciación de exoma/genoma dada la rareza de estos trastornos y la heterogeneidad en el fenotipo. A pesar de la baja prevalencia, se sugiere incluir la determinación de niveles de fosfatasa alcalina como una prueba de tamizaje simple y sensible para cualquier paciente con discapacidad intelectual sin causa establecida, sobre todo si presenta braquitefalangia y/o hipoplasia de la uña del 5to dedo u orjejo.

**Agradecimientos.** A los padres por el consentimiento para estudios y fotografías clínicas.

### Bibliografía.

1. Knaus A, Awaya T, Helbig I, Afawi Z, Pendziwiat M, et al. Rare Noncoding Mutations Extend the Mutational Spectrum in the PGAP3 Subtype of Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome. *Hum Mutat.* 2016 Aug;37(8):737-44.
2. Knaus A, Pantel JT, Pendziwiat M, Hajjir N, Zhao M, et al. Characterization of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects by clinical features, flow cytometry, and automated image analysis. *Genome Med.* 2018 Jan 9;10(1):3.



## SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS CON AGENESIA DE INCISIVOS LATERALES

Aarón Morín Juárez<sup>1</sup>, Miguel Guerrero Ferreira<sup>2</sup>, Gerardo Rivera Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L., México.

<sup>2</sup>Escuela de Odontología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, MICH., México.

[aaron.morin@udem.edu](mailto:aaron.morin@udem.edu), [gerardo.rivera@udem.edu](mailto:gerardo.rivera@udem.edu)

Palabras clave: incisivos, síndrome hereditario, agenesia

**Introducción.** En la sexta semana de desarrollo embrionario, se lleva a cabo la diferenciación de la lámina dental. En la octava semana surgen las diez yemas dentarias que se corresponden a los dientes deciduos. Las anomalías dentarias o displasias dentarias están asociadas con los genes involucrados en la dentinogénesis o amelogénesis, y los factores que las inducirían durante el segundo mes de desarrollo intrauterino. De manera específica las mutaciones en los genes homeobox MSX1 MSX2, están relacionadas con las agenesias de los incisivos.(1)

El objetivo del trabajo es la identificación de los síndromes hereditarios más frecuentemente asociados con agenesia de incisivos laterales.

**Material y Métodos.** Se realizó una revisión de artículos científicos de revisión, metanálisis, originales; en inglés y español, y publicados entre 2014-2018. Se utilizaron como palabras clave para la búsqueda agenesia, incisivos laterales, síndromes hereditarios, MSX1, MSX2. Las plataformas de búsqueda utilizadas fueron Medline, Scopus, Scielo y Latindex.

**Resultados.** Se determinó que la agenesia de incisivos laterales (Fig. 1) puede estar presente en algunos síndromes hereditarios, y en algunos casos esta eventualidad es clave para su diagnóstico ver tabla 1.



Fig. 1. Imagen de un paciente de 9 años de edad con ausencia de incisivos laterales superiores e inferiores.

Tabla 1. Síndromes hereditarios más frecuentemente asociados con agenesia de incisivos laterales superiores o inferiores

Síndromes	Incisivos superiores	Incisivos inferiores.
<b>Down</b>	uni o bilateral	NA
<b>Kalimann</b>	NA	Bilaterales
<b>Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al sexo</b>	Bilaterales	NA
<b>Rieger</b>	Bilaterales	NA
<b>Johansson-Blizzard</b>	Bilaterales	Bilaterales
<b>Lácrimo-aurículo-dento-digital</b>	NA	Bilaterales
<b>Wolf-Hirschhorn</b>	Bilaterales	Bilaterales
<b>Witkop</b>	Bilaterales	Bilaterales
<b>Displasia ectodérmica anhidrótica</b>	Bilaterales	Bilaterales

**Discusión.** En un número importante de síndromes hereditarios las displasia dentarias, son un signo clínico que en la mayoría de las situaciones, puede ser crucial para la ratificación diagnóstica.(2) Un aspecto interesante a considerar es la asociación entre los genes MSX1 MSX2 y el la presencia de paladar hendido y aparición de cáncer colorrectal.(3)

**Conclusiones.** Es de fundamental importancia el conocimiento de las anomalías dentarias que se convierte en la clave para el diagnóstico de entidades sindrómicas hereditarias.

**Agradecimientos.** Dra. María Moreno directora del Departamento de Ciencias Básicas, por el apoyo recibido.

### Bibliografía.

1. Yang QQ., Wang J.,Li ZY.Differentially expressed genes between the human mandible- and ilium-derived mesenchymal cells. 2017. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2:180-183
- 2.Chen D, Li X, Lu F, Wang Y, Xiong F, et al. Dentin dysplasia type I-A disease with genetic heterogeneity. 2018. *Oral Dis* doi: 10.1111/odi.12861.
- 3.Paradowska-Stolarz A. MSX1 gene in the etiology orofacial deformities. 2015. *Postepy Hig Med Dosw* 69:1499-1504

## DISPLASIA OCULODENTODIGITAL: PRESENTACIÓN DE 2 CASOS

Hidalgo-Ostoa Miriam<sup>1</sup>, Santillán-Hernández Yuritzí<sup>1</sup>, Rodas-Serrano Agustín Esteban<sup>1</sup>, Arévalo-Fragoso Viridiana<sup>3</sup>, López-Ramírez Samantha<sup>1</sup>, Rosales-De Ávila Rosa Angélica<sup>1</sup>, Zayago-Ángeles Dulce María<sup>1</sup>, Morales-Martínez Román<sup>1</sup>, García-Ortiz Liliana<sup>2</sup>, Chima-Galán María del Carmen<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Servicio de Genética, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

<sup>2</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

<sup>3</sup>Subdirección de Prevención y Protección a la Salud, ISSSTE.

Email: mairim.hidalgo@gmail.com, carmenchimag@yahoo.com

Palabras clave: *Displasia oculodentodigital, Conexina 43.*

**Introducción.** La displasia oculodentodigital (DOOD) ó Síndrome de Meyer Schwickerath es un desorden autosómico dominante (1, 2), con una alta penetrancia y una expresividad variable, pocos casos se han descrito con un patrón autosómico recesivo (2). Se han descrito 300 casos en el mundo, con una incidencia estimada de 1 en 10 millones (2). Este síndrome está caracterizado por dismorfias craneofaciales y anomalías en las extremidades, causado por mutaciones en el gen *GJA1* (6q22-q24) que codifica para la Conexina 43 (Cx43), una proteína de unión gap, primordial en la comunicación célula-célula (2, 3).

**Objetivo.** Realizar una descripción de los casos clínicos, así como el resultado del estudio molecular.

**Material y Métodos** Se realizó historia clínica, árbol genealógico y secuenciación capilar del exón 2 de *GJA1*.

### Resultados:

Paciente 1: Femenino de 16 años. Coeficiente intelectual: 71. Antecedente de simblefaron. Exploración física: Talla: 160 centímetros, percentil 25-50 para su edad. Peso: 63 kilogramos, percentil 50-75 para su edad. Perímetro cefálico: 54 centímetros, percentil 50 para su edad. Microsomía hemifacial derecha, hipoplasia medio-facial, epicanto bilateral, fisuras palpebrales cortas y orientadas hacia arriba, ptosis palpebral, estrabismo, raíz nasal estrecha, dorso delgado, bermellón de labio inferior grueso, cavidad oral con úvula bifida, paladar hendido submucoso, maloclusión dental clase 3, hipoplasia del esmalte, extremidades superiores con hipoplasia de la falange distal de cuarto dedo derecho e hipoplasia de la falange distal de tercer y cuarto dedos izquierdos, extremidades inferiores con clinodactilia del quinto dedo bilateral. Ectasia renal. TAC cráneo: normal.

Paciente 2: Femenino de 10 años. Coeficiente intelectual normal. Antecedente de constipación crónica por dolico colon. Exploración física: Talla: 141 centímetros, percentil 50 para su edad. Peso: 37.5 kilogramos, percentil 50-75. Perímetro cefálico: 53.5 centímetros,

percentil 75-90 para su edad. Epicanto bilateral, distiquiasis, raíz nasal estrecha, filtrum largo, paladar alto, hipoplasia del esmalte, manos con cicatriz postquirúrgica por sindactilia bilateral de 4 y 5 dedos, hallux valgus bilateral. Cariotipo: 46,XX.

**Discusión:** La DOOD es una entidad con una gran variabilidad fenotípica, debido a que la Cx43 se expresa en todos los tejidos, considerándose la conexina con mayor expresión en el cuerpo humano (3). En SNC la Cx43 es la principal proteína de unión gap en astrocitos, por lo que se ha relacionado con ciertas alteraciones neurológicas (espasticidad, vejiga neurogénica, hiperintensidad en sustancia blanca e hipointensidad en ganglios basales) (1,3). Hasta el momento se han descrito más de 70 mutaciones de cambio de sentido que involucran la mayoría de los dominios de la proteína (4).

**Conclusiones:** Presentamos el caso de 2 pacientes mexicanas con diagnóstico clínico de DOOD, las características clínicas se verificaron con la aplicación de fenotipificación Face2Gene y posteriormente se solicitó el estudio molecular para confirmar el diagnóstico, el cual se reportará en la presentación de cartel. La expresividad variable de este síndrome es secundaria a la amplia expresión de la Cx43 en los tejidos humanos.

### Bibliografía

1. Loddenkemper T1, Grote K, Evers S, Oelerich M, Stögbauer F. *J Neurol* (2002) 249 : 584–595
2. Doshi DC, Limdi PK, Parekh NV, Gohil NR. *Indian J Ophthalmol.* 2016 Mar;64(3):227-30.
3. Lai, Le DN, Paznekas WA, Gifford WD, Jabs EW, Charles AC. *J Cell Sci.* 2006 Feb 1;119(Pt 3):532-41.
4. Kelly JJ, Esseltine JL, Shao Q, Jabs EW, Sampson J, Auranen M, et al. *Mol Biol Cell.* 2016 Jul 15;27(14):2172-85.

## SÍNDROME DE ARTRITIS PIÓGENA ESTÉRIL, PIODERMA GANGRENOSO Y ACNÉ: DESCRIPCIÓN CLÍNICA, INMUNOLÓGICA Y MOLECULAR.

David A. Apam-Garduño<sup>(1)</sup>, Ana Gabriela Fuentes-Nava<sup>(2)</sup>, Jessica Nava-Valdez<sup>(3)</sup>, Juan Carlos Zenteno<sup>(3)</sup>, María del Carmen Jiménez-Martínez<sup>(4)</sup>, Luis Alberto Salazar<sup>(4)</sup>, Héctor Leonel O. Fierro Arias<sup>(2)</sup>.

1. Servicio de Genética, APEC, 2. Servicio de Dermatología, Hospital General de México (HGM), 3. Unidad de Genética, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, 4. Departamento de Inmunología, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”.

david.apam@gmail.com

*Palabras clave:* síndrome de PAPA, dermatosis neutrofílica, secuenciación Sanger.

**Introducción.** Las dermatosis neutrofílicas son síndromes hereditarios autoinflamatorios, constituidas por el acúmulo de neutrófilos maduros en diferentes tejidos, siendo la piel uno de los más representativos <sup>(1)</sup>. Un ejemplo de estas entidades es el síndrome de PAPA, caracterizado por la triada de acné, pioderma gangrenoso (PG) y artritis piógena estéril. Los pocos casos reportados y su descripción puede llevar a un mal diagnóstico lo que interfiere con el manejo y asesoramiento genético <sup>(2)</sup>.

**Objetivo:** el presente trabajo consiste en un reporte de caso con su descripción clínica, fisiopatología inmunológica y genotipo.

**Reporte de caso:** en el servicio de dermatología del HGM se valoró un masculino de 27 años, con cuadro clínico dermatológico caracterizado por la presencia de lesiones dolorosas pápulo-pustulares y úlceras con borde eritematoso-violáceo y exudado hemato-purulento, en región de abdomen y ambos muslos de 6 meses de evolución. El estudio de biopsia fue compatible con cuadro de PG con depósito abundante de neutrófilos maduros en epidermis y dermis. Como antecedentes de importancia cuenta con diagnóstico de acné nódulo-quistico desde los 14 años sin tratamiento; artritis inflamatoria neutrofílica aséptica de rodilla derecha a los 16 años con secuela de artrosis degenerativa y otro cuadro de PG resuelto a los 18 años. Por el padecimiento actual más los antecedentes mencionados se sospechó Síndrome de PAPA. En el Instituto de Oftalmología se realizó análisis molecular del exón 10 del gen responsable (*PSTPIP1*) en DNA de leucocitos de sangre periférica, mediante amplificación por PCR y la secuenciación tipo Sanger, en dicho estudio se reportó una variante patogénica (VP) en estado heterocigoto: c.688G>A, p.Ala230Thr, previamente reportada en la literatura como causante de la entidad. Para complementar el caso se estudió el inmunofenotipo del paciente mediante citometría de flujo con inmunofluorescencia en leucocitos cultivados. Se reportó disminución en los números absolutos y porcentaje para las poblaciones de linfocitos T cooperadores y células NK; en cuanto a funcionalidad la actividad de las células NK fue 1.8 veces menor con respecto al control con nula producción de IFN-gamma. Al corroborarse una entidad sindrómica se revisó clínicamente a la hermana y padre

del paciente, donde no se reportaron alteraciones dermatológicas o articulares.

**Discusión.** El síndrome de PAPA es una enfermedad autoinflamatoria pleiotrópica que afecta principalmente tejido cutáneo y articular. Es poco descrita en literatura, con 41 casos reportados para el 2017 <sup>(3)</sup>. Clínicamente se presenta con episodios recurrentes de fiebre, lesiones cutáneas dolorosas y artritis no axial (rodillas, tobillos y codos), el cual inicia desde la infancia pero se hace más evidente en la segunda década de la vida como lo ocurrido en nuestro paciente <sup>(2,3)</sup>. Se ha documentado en la historia natural que las manifestaciones articulares suelen presentarse en segunda década y tiene a estabilizarse, lo que coincide con nuestro caso al no haber presentado cuadros posteriores de artritis durante su seguimiento <sup>(3)</sup>. La etiología es por la presencia de VP en estado heterocigoto, en *PSTPIP1* que codifica una proteína de interacción con la fosfatasa de prolina-serina-treonina. Las VP se encuentran reportadas en los exones 10 y 11, que lleva a una alteración del dominio en espiral, sitio de reconocimiento por el complejo PTP-PEST fundamental en la des-fosforilación de la misma. El estado fosforilado lleva a una falta de reconocimiento de proteínas que participan en el sistema inmune (FasL, quinasas y WASP) en células CD2+ <sup>(4)</sup>. Estas proteínas participan en remodelación de citoesqueleto y regulación de apoptosis de linfocitos y células NK, lo que altera su supervivencia y respuesta, demostrado en nuestro paciente mediante los estudios de inmunofluorescencia y citometría de flujo. Además se ha demostrado que el estado hiperfosforilado activa la proteína llamada pirina, importante en la producción de IL-1 beta que induce la síntesis y maduración de neutrófilos, lo que correlaciona con la fisiopatología de la enfermedad y se demostró en el resultado histopatológico de nuestro paciente <sup>(4)</sup>.

**Conclusión.** Los síndromes autoinflamatorios asociados a hidrosadenitis supurativa, PG o acné son entidades raras pero potencialmente debilitantes si no son diagnosticadas y tratadas correctamente <sup>(1)</sup>. La descripción de nuevos casos tiene como objetivo sensibilizar a la comunidad médica para brindar el adecuado manejo multidisciplinario y asesoramiento genético correcto.

**Bibliografía.** 1) Garcovich S<sup>1</sup>, De Simone C, Berti E, Marzano A. 2017. Clin Pharmacol. 10(10):1119-1128. 2) Cugno M, Borghi A, Manzano A. 2017. Am J Clin Dermatol. 18(4):555-562. 3) Vinkel

## LIPOMATOSIS ENCEFALOCRANEOCUTANEA. REPORTE DE CASO.

S. Alejandro Brukman-Jiménez<sup>1</sup>, Lucina Bobadila-Morales<sup>1,2</sup>, Jehú Rivera-Vargas<sup>1</sup>, Juan Carlos Zenteno-Ruiz<sup>4</sup>, Mireya Orozco-Vela<sup>1</sup>, Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara;

<sup>2</sup> Unidad de Citogenética, Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital "Dr. Juan I. Menchaca".

<sup>3</sup> Hematología y Oncología Pediátrica, División de Pediatría, Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca

<sup>4</sup> Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", Ciudad de México.

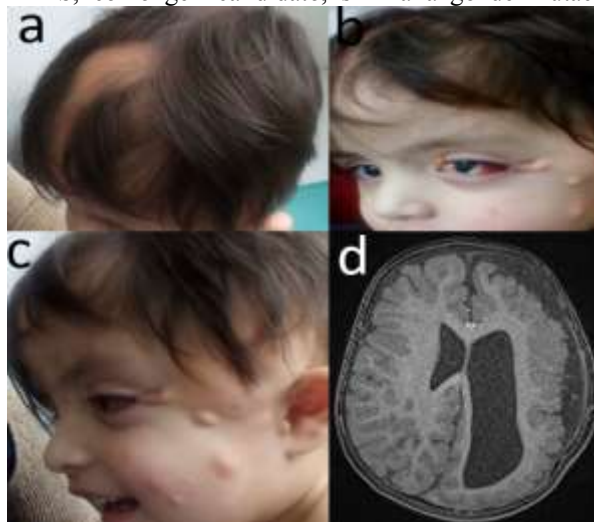
[alcoronar@gmail.com](mailto:alcoronar@gmail.com)

Palabras clave: *Nevus psiloliparus*, *Lipomatosis*, *mosaicismo somático*

**Introducción.** La lipomatosis encefalocraneocutánea (ECCL, OMIM # 613001) o síndrome de Haberland es un síndrome Neurocutáneo que se caracteriza por lesiones dérmicas, anomalías oculares y de sistema nervioso central (1); se caracteriza por mutaciones en el gen *FGFR1* (\*136350), se evidencio por secuenciación exómica y smMIP (single-molecule molecular inversion probes) (2), utilizada en patologías con mosaicismo somático, lo cual dificulta el abordaje molecular de ECCL. Presentamos un paciente con ECCL, detectado al nacimiento.

**Reporte clínico.** *Propositus* de 1 año de edad, producto de gesta 3/4, aborto gemelar previo, y varón sano posterior al caso índice, IVU y Cervicovaginitis en segundo trimestre, resueltos; TA y glucemia dentro de rangos normales. Nació a las 36 SDG por cesárea indicada por presentación podálica y edad materna. Peso: 2,860gr. Talla: 48cm. Al nacimiento se detectaron lesiones tipo lipomas en cara, sin otras alteraciones aparentes y fue dado de alta. Al mes de nacido presento: alopecia de predominio frontoparietal, *nevus psiloliparus* ubicado en área temporal izquierda, múltiples lesiones en área malar y temporal izquierda, así como pabellón auricular caracterizado por lipomas nodulosas, blandas, depresibles y umbilicadas. Desviación del canto externo en ojo izquierdo que limita la oclusión, movilidad de globos oculares respetada, halo grisáceo en la periferia del iris izquierdo, esclera de globo ocular izquierdo con lesiones similares a dermoide epibulbar, no se encuentra coloboma. En cavidad oral se encuentra paladar ojival, frenillo aparentemente ausente (figura 1). A los 3 meses fue valorado por estridor laríngeo compatible con laringomalacia, tratamiento expectante. A los 5 meses Oftalmología encuentra paciente con OD + 6.75-3.25X24OI +11.50; binocular y OD respuesta hasta 12 min con arco de refracción latencia anormal, OI no registra a 100min. de arco; Flash: OD presente OI respuesta no registrable. Biopsia de *nevus psiloliparus*: hiperplasia de glándulas sebáceas, foliculospilosebáceas primitivos, escaso tejido fibroadiposo, estudio negativo a malignidad. RM a los 2 años: Dilatación de ventrículo lateral izquierdo con aplanamiento de los giros corticales, quiste aracnoideo en fosa temporal izquierda Galassi tipo III. USG abdominal sin reporte de alteraciones. Cariotipo de sangre periférica: 46,XY. Por su diagnóstico diferencial con el síndrome Oculocerebrocutáneo, se evaluó por secuenciación el gen

*KRAS*, como gen candidato, sin hallazgo de mutaciones.



**Figura 1:** Hallazgos dermatológicos, a) alopecia frontoparietal, b)dermoide epibulbar, c) múltiples lipomas. RM dilatación ventricular izquierda y quiste aracnoideo Galassi tipo III.

**Conclusiones.** El fenotipo encontrado en el *propositus*, concuerda con el reportado previamente en pacientes con ECCL, donde se incluye: alteraciones dérmicas (*nevus psiloliparus*, lipomas subcutáneos en la región frontotemporal, hipoplasia o aplasia dérmica focal y alopecia), anomalías oculares (coristomas, colobomas, anomalías corneales y calcificación del globo ocular) y anomalías del SNC (lipomas intraespinales, asimetría de vasos intracraneales, atrofia hemisférica, dilatación ventricular, hidrocefalia, quistes aracnoideos) (3); existen cerca de 100 casos reportados en la literatura, uno de ellos en México, pero solo 5 pacientes cuentan con diagnóstico molecular atribuido a mutaciones del gen *FGFR1* con 2 variantes patogénicas c.1638C>A (p.Asn546Lys) y c.1966A>G (p.Lys656Glu). La búsqueda de estas mutaciones permitiría confirmar el diagnóstico el cual al presentarse en con un patrón de mosaicismo somático, dificulta su identificación.

**Agradecimientos.** Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

- 1.- Moog, U. et. al. J. Med. Genet. 46: 721-729, 2009.
- 2.- Bennett, J. T. et. al. Am. J. Hum. Genet. 98: 579-587, 2016.
- 3.- Moog U. et. al. Am J Med Genet. 2007;143A:2963-72.

## DE WALT DISNEY A GERODERMA OSTEODISPLÁSICO: REPORTE DE UN CASO

Shadai Chávez López<sup>1</sup> Anasofía Elizondo Plazas<sup>1</sup> Areli López Uriarte<sup>1</sup> Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>  
Depto. de Genética<sup>1</sup> Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL  
[sha\\_1590@hotmail.com](mailto:sha_1590@hotmail.com), [areli.lopez@gmail.com](mailto:areli.lopez@gmail.com)  
*Palabras clave: Geroderma Osteodisplásico, Exoma*

**Introducción.** El Geroderma Osteodisplásico (OMIM #231070), antes conocido como Enanismo Walt Disney<sup>1</sup> es un padecimiento autosómico recesivo, debido a variantes patogénicas en el gen *GORAB* (1q24.2)<sup>2</sup>, que codifica para la proteína Golgina. Se caracteriza por un fenotipo de envejecimiento prematuro predominantemente en cara, piel laxa, dolicoestenomelia, osteoporosis, hiperlaxitud articular e inteligencia normal<sup>3</sup>. A la fecha se han reportado alrededor de 35 casos y su prevalencia es desconocida<sup>4</sup>.

A continuación se presenta un caso de Geroderma Osteodisplásico, diagnosticado mediante las nuevas herramientas NGS.

**Presentación de caso.** Masculino de 2 años 10 meses de edad, quien inicia seguimiento por Departamento de Genética a partir de los 10 meses, con antecedente de luxación congénita de cadera. Es producto de la primera gesta de padres no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares de relevancia. Obtenido vía cesárea a las 36.3 sdg por presentación pélvica con peso y talla dentro de percentiles normales. Durante el primer año de vida, presentó dos eventos de subluxación de cabeza de radio, así como una fractura desplazada de codo derecho, corregida de forma quirúrgica. Exploración física: Paciente braquicéfalo, fontanela anterior permeable, telecanto, proptosis ocular, escleras grisáceas; labios gruesos y paladar alto; piel laxa generalizada, más evidente en abdomen sin visceromegalias ni hernias; dolicoestenomelia, hiperlaxitud articular, aracnodactilia, así como camptodactilia en manos y pies. Radiografía AP de manos con retraso en la edad ósea (diferencia de 9 meses comparada con edad cronológica). Se inicia abordaje diagnóstico con la sospecha de displasia ósea y probable alteración del tejido conectivo, se descartaron MPS IV y VI. Con la sospecha clínica de Síndrome de Shprintzen-Goldberg, se realizó secuenciación de panel NGS para TAAD (Aneurisma y Disección Aórtico Torácico), sin identificar variantes patogénicas en

ninguno de los 30 genes incluidos, incluyendo *SKI* (1p36.33-p36.32), por lo que se solicitó posteriormente secuenciación de exoma clínico.

**Resultado.** De una muestra de sangre en papel filtro, se realizó la extracción de DNA y posteriormente la secuenciación de exoma clínico (Illumina®) y se consideraron todas las variantes patogénicas reportadas en HGMD®, ClinVar, CentoMD® y la base de datos gnomAD. Se identificaron dos variantes patogénicas c.178C>T (p.Arg60\*) y c.857\_858dup (p.Arg286Serfs\*10) en estado heterocigoto compuesto del gen *GORAB*, posteriormente confirmadas mediante secuenciación Sanger, con lo que se diagnostica Geroderma Osteodisplásico.

**Conclusiones.** De acuerdo al OMIM<sup>1</sup> se estima cerca de 8 mil enfermedades con etiología genética, que gracias a las distintas tecnologías han permitido confirmar el gen causal. Con el advenimiento de la tecnología NGS, ha sido posible resolver el enigma etiológico en muchos de los casos difíciles de resolver, ya sea por su complejidad, o su baja frecuencia en la población; lo cual permite precisar la parte crucial del asesoramiento genético: el diagnóstico.

### Bibliografía.

1. OMIM® and Online Mendelian Inheritance in Man® 28.08.2018
2. Hennies, H. C., Kornak, U., Zhang, H., Egerer, J., Zhang, X., Seifert, W., Mundlos, S. 2008. *Nature Genetics*, 40(12), 1410–1412.
3. Lisker, R., Hernández, A., Martínez-Lavin, M., Mutchinick, O., Armas, C., Reyes, P. Optiz, J. M. 1979. *American Journal of Medical Genetics*, 3(4), 389–395.
4. Boente, M. del C., Asial, R. A., & Winik, B. C. 2006. *Pediatric Dermatology*, 23(5), 467–472.
5. Nanda, A., Alsaleh, Q. A., Al-Sabah, H., Marzouk, E. E., Salam, A. M. A., Nanda, M., & Anim, J. T. 2008. *Pediatric Dermatology*, 25(1), 66–71.



## SÍNDROME DE CUTIS LAXA AUTOSÓMICO DOMINANTE: REPORTE DE CASO CON UNA VARIANTE EN EL GEN *ELN*.

Beatriz E. De la Fuente Cortez<sup>1</sup>, Shadai Chávez López<sup>1</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>  
 Depto. de Genética<sup>1</sup> Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL  
[beatriz\\_delafuente\\_cortez@hotmail.com](mailto:beatriz_delafuente_cortez@hotmail.com), [sha\\_1590@hotmail.com](mailto:sha_1590@hotmail.com)

*Palabras clave: Cutis laxa, ELN*

**Introducción:** Cutis laxa comprende un grupo heterogéneo de trastornos del tejido conectivo, caracterizado por pliegues cutáneos redundantes e hipoeásticos. La piel redundante a menudo más notoria en cuello, manos, ingle y cara, crea un aspecto de envejecimiento prematuro<sup>1,2</sup>. Se han reportado 358 casos, 9 de ellos en México, y se ha calculado una prevalencia de 1/2,000,000 de nacimientos<sup>3,4</sup>. El Síndrome de Cutis Laxa Autosómico Dominante (# 123700) se debe a la presencia de una variante patogénica en el gen *ELN* (7q11.23), gen que codifica una de las proteínas componentes de las fibras elásticas. Las manifestaciones clínicas se pueden presentar desde el nacimiento predominantemente en la piel y cuyo fenotipo típicamente progresa con la edad.<sup>1,5</sup> A continuación se presenta un caso de Síndrome de Cutis Laxa, con una variante no reportada previamente en *ELN*.

**Presentación de caso:** Masculino de 1 año, sin antecedentes heredofamiliares en relación al caso, es valorado por presentar piel con pliegues profundos que rodean extremidades, así como hiperlaxitud en piel y aparente incremento de tejido adiposo en mejillas; estas características las presentó a partir de los 6 meses de edad. Actualmente con adecuado crecimiento y desarrollo. Exploración física: Piel laxa con múltiples pliegues cutáneos, colgantes de distribución generalizada. Cráneo dolicocefalo, frontal amplio, fisuras palpebrales orientadas hacia abajo, pliegues infraorbitarios marcados, narinas antevertidas, filtrum largo, poco marcado. Pliegues cutáneos colgantes en mejillas, labios medianos, paladar íntegro. Pabellones auriculares prominentes de adecuada implantación. Tórax lineal, con piel laxa y redundante. Ruidos cardiacos rítmicos de adecuada intensidad. Abdomen globoso, blando, depresible, sin visceromegalias palpables. Extremidades simétricas, íntegras, con múltiples pliegues

cutáneos que rodean la circunferencia de brazos y piernas, arcos de movilidad conservados. Abundante tejido subcutáneo en dorso de pies.

Con la sospecha clínica de un Síndrome de Cutis Laxa, se solicitó Panel NGS para Cutis Laxa.

**Resultados:** De una muestra de sangre en papel filtro, se realizó la extracción de DNA. Posteriormente la región codificante completa de los genes *ALDH18A1*, *ATP6VOA2*, *ATP7A*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBLN5*, *LTBP4* y *PYCR1* incluyendo 10 pb de las secuencias intrónicas flanqueantes, así como variantes patogénicas localizadas en regiones reguladoras y en posiciones intrónicas profundas fueron amplificadas y secuenciadas en una plataforma Illumina®, completados mediante secuenciación de Sanger. Se detectó una variante heterocigota de significado incierto en el gen *ELN*, c.2318-7C>A localizada en el intrón 33 y los algoritmos predicen que interrumpe el sitio aceptor de *splicing* del exón 34.

**Conclusiones:** El Síndrome de Cutis Laxa Autosómico Dominante es un padecimiento raro debido a variantes patogénicas en el gen *ELN*. A pesar de que en este caso se reporta una variante de significado incierto, no reportada previamente, el fenotipo del paciente y los antecedentes heredofamiliares sustentan la patogenicidad de la misma, como una variante *de novo*.

### Bibliografía:

1. Berk et al. 2012 J Am Acad Dermatol Vol: 66 (5)
2. Vodo, D., Sarig, O., Peled, A., Frydman, M., Greenberger, S., & Sprecher, E. 2015. Experimental Dermatology, 24 (11), 885–887.
3. Morales-Martínez A., Ramírez S.M., Mena C. A., Toledo M, Ramírez E., Valencia A. 2011. Dermatología CMQ 9(1): 29-33
4. Asociación Internacional de Cutis Laxa. 2018.
5. Callewaert, B., et. Al . 2011. Human Mutation, 32(4), 445–455



## REPORTE DE UN CASO DE CONDRODISPLASIA PUNCTATA TIPO I CON MUTACIÓN PEX 7 Y TETRALOGÍA DE FALLOT .

Gerardo Emmanuel Fabián Morales<sup>1</sup>, Christian Peña Padilla<sup>2</sup>, Jorge Román Corona Rivera<sup>3</sup>.

(1) Médico residente del primer año Especialidad en Genética Humana,

División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (HCG JIM).

(2) Especialista en Genética Humana, Médico adscrito al Servicio de Genética

(3) Dr. en Genética Humana, Especialista en Pediatría Médica, Jefe del Servicio de Genética,

Profesor Titular de Especialidad en Genética Médica. Contacto: rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave: Condrodisplasia punctata, tetralogía de Falot, PEX1.*

**Introducción.** La condrodisplasia punctata rizomélica (CDPR) (OMIM #215100) es un desorden autosómico recesivo de los peroxisomas descrito por primera vez en 1914 por Conradi. La enfermedad se caracteriza por presentar rizomelia, contraturas, cataratas congénitas, dismorfias faciales, retraso global del desarrollo y, en algunos casos, se han descrito la presencia de cardiopatías congénitas. Bioquímicamente, se encuentra una disminución de los plasmalógenos y una elevación de ácido fitánico. (1)

Se ha reportado que en algunos pacientes con la mutación *PEX7* tienen niveles muy bajos de plasmalógenos y presencia de cardiopatía congénita (2)

**Objetivo:** Descripción de la presencia de tetralogía de Falot en un caso con CDPR y con una mutación del gen *PEX7* no descrita con anterioridad.

### Caso clínico

Paciente femenino de 7 meses de edad, originaria de Guadalajara, Jalisco. Tío materno con dos hijas que fallecen tempranamente por causa desconocida (1 mes de vida y 3 meses de vida respectivamente). Niega exposición a agentes tóxicos en el embarazo. En los ultrasonidos obstétricos se detecta cardiopatía congénita completa, imagen de doble burbuja, acortamiento rizomélico, malformación cerebral. Nace a los 38.4 SDG sin complicaciones. Exploración física: estatura baja proporcionada, hipertelorismo, nariz pequeña puente nasal plano, facies plana, alteraciones en columna (escoliosis), y cardiopatía tipo tetralogía de Falot (TF), rizomelia de extremidades. En los hallazgos radiológicos se encuentran epífisis puntilladas con metáfisis anchas y osteoporosis. Niveles de plasmalógenos bajos. Se solicita cariotipo que reportó 46, XX y posteriormente se realizó estudio molecular que reportó *PEX7* c.120C>G (p.Y40\*) que es una variación sin sentido presente de forma homocigota en el paciente.

**Discusión.** En la tabla 1 se describen los casos reportados en la literatura, así como sus respectivas mutaciones. De los casos reportados con CDPR y TF, dos tienen la mutación *PEX7*:c.[875T>A];[875T>A], uno presenta *GNPAT*:c.[1482delC];[1428delC] y el paciente reportado por nosotros con la mutación *PEX7* c.120C>G (p.Y40\*)

Reporte	Tipo	Sexo	Mutación	Cardiopatía
Nimmo et al	2	Severo	<i>GNPAT</i> :c.[1482delC];[1428delC]	TF
Huffnagel et al	1	Severo	<i>PEX7</i> :c.[875T>A];[875T>A]	TF
Oswald et al	1	Severo	<i>PEX7</i> :c.[875T>A];[875T>A]	TF
Paciente caso	1	Severo	<i>PEX7</i> :c.[120C>G];[120C>G]	TF

**Tabla 1. Reporte de las mutaciones reportadas asociadas a condrodisplasia punctata y tetralogía de Falot.**

**Conclusión.** En los estudios anteriores, no se ha descrito una relación entre la variante reportada en nuestro paciente y la tetralogía de Falot, por lo que pudiera dar pie al estudio más profundo de esta variante, su relación a su variable fenotípica

### Bibliografía.

- Huffnagel IC, Clur S-AB, Bams- Mengerink AM, et al. J Med Genet 2013;50:419–424.
- Motley AM, Brites P, Gerez L, et al. Mutational Spectrum in the *PEX7* Gene and Functional Analysis of Mutant Alleles in 78 Patients with Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. *American Journal of Human Genetics*. 2002;70(3):612-624.
- Huffnagel IC, Clur S-AB, Bams- Mengerink AM, et al. J Med Genet 2013;50:419–424.

## ENFERMEDAD DE TOULOUSE LOUTREC :REPORTE DE UN CASO FAMILIAR

Avila-Rejón Carmen Amor<sup>1,4,5</sup>, Colorado Hernández José Gabriel<sup>2</sup>, Orozco Torres Oscar<sup>3</sup>, López Balderas Nayali Alejandra<sup>1,5</sup>, Montero Ruíz Oreth.<sup>1,5</sup>, Todd Quiñones Carlos Galileo.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana y Biología Molecular HAEV,SESVVER <sup>2</sup>Servicio Maxilofacial HAEV,SESVVER

<sup>3</sup>Residente 4to año Hospital Regional 1 Octubre ISSSTE, <sup>4</sup> Servicio de Genética UMAE, IMSS

<sup>5</sup>Universidad Veracruzana

[carejon@yahoo.com](mailto:carejon@yahoo.com), [caavila@uv.mx](mailto:caavila@uv.mx)

palabras clave: Picnodisostosis, Talla baja, Catepsina K

### Introducción

El síndrome de Toulouse-Lautrec, OMIM # 265800, es una rara enfermedad hereditaria con patrón de herencia autosómica recesivo con una incidencia de 1 a 1.7 por millón, fué descrito por *Maroteaux y Lamy* en 1962 está caracterizado por presentar talla baja, acroosteólisis (reabsorción terminal de las falanges) osteoesclerosis, fragilidad ósea, suturas craneales abiertas mandíbula obtusa y angulada y displasia de la clavícula con riesgo a fracturas ante el menor trauma. Las alteraciones se deben a la pérdida de la actividad de la captesina K (CTSK). NM\_000396.3

El objetivo es presentar caso clínico familiar del síndrome, con caracterización clínico molecular.

Todo e realizo con consentimiento informado firmado por los pacientes

### Material y Métodos

Se trata de paciente masculino de 35 años de edad originario del sureste del estado de Veracruz, producto de la novena gestación de padres aparentemente sanos, niegan consanguinidad pero existe endogamia.

Es enviado a nuestro hospital por presentar fractura patológica de mandíbula y osteomielitis posterior a extracción de tercer molar, a la interrogación menciona haber sufrido de 6 fracturas (3 en cada fémur) durante la infancia y adolescencia secundarias a traumas leves.

E.F. Facies peculiares, fractura de mandíbula izquierda con osteomielitis, fémur derecho con fractura por lo que permanece acostado o en silla de rueda. Manos y pies pequeños.

Se realiza secuenciación de los 8 exones del gen CTSK

### Resultados

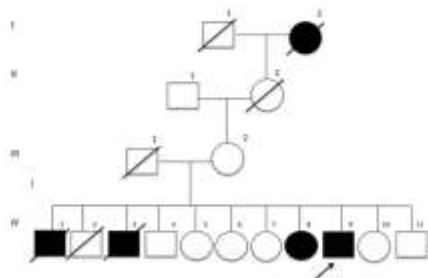


Figura 1. - I-2, IV-1, 3, 8 y 9 afectados

Se realiza secuenciación del gen de CSTK en los 8 exones de los dos hermanos, encontrándose la mutación c.290 del; p(Leu97Argfs\*64) homocigotos.

### Discusión

Valdes-Flores y cols, reportan 6 casos mexicanos con picnodisostosis a los cuales se les realiza análisis molecular reportando hasta el 2011 las mutaciones encontradas en la literatura mundial, ninguna de ellas es la que encontramos en nuestros casos; Araujo y cols., en Brazil en el 2016 reporta 33 casos con análisis mutacional, ninguno de sus casos presentan la mutación encontrada en nuestra familia.

### Conclusiones.-

La picnodisostosis es una entidad rara, es importante conocer la manifestaciones clínicas pueden ser reconocida antes del año de edad y en ocasiones en etapa adulta como resultado de una fractura, o por alteraciones dentales; el diagnóstico molecular nos ayudará a entender el comportamiento clínico en diferentes poblaciones.

El manejo es en forma multidisciplinar.

### Bibliografía

- 1.- Mayur D. Dhameliya, Ajit D. Dinkar, Manisha Khorate, and Sapna S. Raut Dessai,. Pycnodysostosis: Clinicoradiographic Report of a Rare Case 2017 Contemp Clin Dent. Jan-Mar;8 (1):134-138.
- 2.- Tao Jiang, Fen Liu, Wei-Guang, Xin Jiang, Xuan Wen, Kai-Jin Hu, and Yang Xue. Distribution of Cathepsin K in Late Stage of Tooth Germ Development and Its Function in Degrading Enamel Matrix Proteins in Mouse. 2017 Plos One.; 12(1): e0169857.
- 3.- Rojas PI, Niklitschek NE, Sepúlveda MF. 2016 Arch Argent Pediatr. Jun 1;114(3)
- 4.- Araujo TF, Ribeiro EM, Arruda AP, Moreno CA, De Medeiros PF, Minillo RM, Melo DG, Kim CA, Doriqumi MJ, Felix TM, Fock RA, Cavalcanti DP. Molecular analysis of the CTSK gene in a cohort of 33 Brazilian families with pycnodysostosis from a cluster in a Brazilian Northeast region. Eur J Med Res. 2016 Aug. 24;21(1):33
- 5.- Margarita Valdes-Flores, Alberto Hidalgo-Bravo, L Casas-Avila, Carmen Chima-Galan, Eric J Hazan-Lasri, Ernesto Pineda-Gomez, Druso Lopez-Estrada and Juan C Zenteno.: Molecular and clinical analysis in a series of patients with Pycnodysostosis reveals some uncommon phenotypic findings. Int J Clin Exp Med. 2014; 7(11): 3915-3923.

## SÍNDROME MALAN COMO MANIFESTACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD ALÉLICA EN *NFIX*. UNA CAUSA NOVEDOSA DE SOBRECRECIMIENTO.

María de los Ángeles García Barrera, Juan Carlos Huicochea Montiel, Alan Cárdenas Conejo, María Antonieta Araujo Solís. Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México. E-mail: [monlila@hotmail.com](mailto:monlila@hotmail.com), [jchmontiel01@gmail.com](mailto:jchmontiel01@gmail.com)

### Introducción

El gen *NFIX* localizado en 19p13.2 codifica para el factor nuclear I-X (NFIX) es un factor de transcripción, actúa como un homo y heterodímero y se une con alta afinidad a la secuencia de consenso palindrómica TTGGC (N5) GCCAA. Cuenta con un dominio de dimerización y unión a ADN N-terminal conservado y un dominio de transactivación / represión C-terminal, están implicadas en la replicación, transducción de señales y transcripción. Variantes patogénicas heterocigotas o deleciones en el gen *NFIX* se han observado en un trastorno de sobrecrecimiento llamado Síndrome Malan, así como en pacientes con Síndrome de Marshall-Smith.

El gen *NFIX* esta normalmente expresado durante el desarrollo del cerebro humano y del sistema esquelético. En sistema nervioso su presencia es evidente en la corteza cerebral, hipocampo y débilmente en tálamo, en esqueleto su actividad se observa a nivel de arco mandibular, cartílago primordial del húmero, escápula, vértebras, fémur distal, pericardio, durante la proliferación de los dedos, así como en condrocitos y osteoblastos. El crecimiento excesivo en pacientes con mutaciones *NFIX* dominantes apoya una desregulación del cambio entre las etapas de proliferación y diferenciación y también sugiere que *NFIX* podría actuar como un regulador negativo del proceso de osificación endocondral.

### Caso Clínico y Resultados

Paciente masculino de 16 años 2 meses con el siguiente fenotipo talla alta, habitus marfanoide, macrocefalia, frente prominente, micrognatia, filtrum corto y profundo, implantación baja de pabellones auriculares, hipertelorismo, antecedente de estrabismo, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, apiñamiento dental, discapacidad intelectual, antecedente de hipotonía, presenta hiperactividad, personalidad sociable, comportamiento agresivo y cifosis. APN: Peso al nacer 3,000 g, talla de 51 cm, APGAR 8/9, no succionó al nacer. APP: Quirúrgicos orquidopexia (2015), corrección de estrabismo (2014), Resistencia a estrógenos (2018).

Estudios: Edad ósea 2014 acorde a edad cronológica. EEG el cual reporta la presencia de polipuntas frontales con generalización secundaria.

Se realizó secuenciación masiva enfocado a un panel de 505 genes asociados a discapacidad intelectual (GeneProfile, Sistemas Genómicos S.L., España), con el siguiente reporte: deleción heterocigota de los residuos CA en las posiciones 823 y 824 de la región codificante del gen *NFIX* este cambio genera un corrimiento en el marco de lectura, produciendo una proteína aberrante de menor tamaño.

Dichas variantes patogénicas o deleciones generan un codón de alto prematuro, la posición que ocupa definirá el fenotipo.

Estas mutaciones son un objetivo natural del sistema de desintegración de RNAm. Los pacientes con Síndrome Malan sufren la desintegración del ARNm mediada por mutaciones sin sentido, en pacientes con síndrome de Marshall-Smith los transcritos escapan a la vigilancia de la desintegración y podría traducirse, lo que sugiere que la haploinsuficiencia de *NFIX* conduce a Síndrome Malan y los efectos dominantes negativos de las proteínas NFIX truncadas causan el síndrome de Marshall-Smith. Estos hallazgos demuestran que las mutaciones alélicas de *NFIX* desencadenan distintos fenotipos, dependiendo específicamente de su impacto sobre la desintegración del ARNm.

**DISCUSIÓN :** Debido a los hallazgos encontrados en el estudio molecular así como las características físicas presentes en el paciente se puede concluir que el fenotipo encontrado corresponde al Síndrome Malan (Síndrome de Sotos 2). El síndrome de Malan se caracteriza por sobrecrecimiento, fenotipo facial inusual, discapacidad intelectual y alteraciones de conducta. La c.823\_824delAC se encuentra en el exon 6 del gen *NFIX*, donde frecuentemente se presentan las variantes de Síndrome de Marshall Smith. Sin embargo debido al fenotipo del paciente es posible asumir que la variante identificada genera una degradación del RNAm mediada por paro prematuro, además que ya existen casos reportados para Síndrome de Malan que también se encuentran en esta región. Este caso apoya que a pesar de una sobreposición en la localización de las variantes, el efecto de las mismas es la que condiciona el fenotipo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Priolo et. al, Further delineation of Malan syndrome, *Human Mutation*. 2018;39:1226-1237.
2. Malan et al. Distinct effects of allelic *NFIX* mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010 Aug 13;87(2):189-98
3. Gurrieri et. Al. *NFIX* mutations affecting the DNA-binding domain cause a peculiar overgrowth syndrome (Malan syndrome): A new patients series. *Am J Hum Genet*. 2010 Aug 13; 87(2): 189-198.
4. Yoneda et. Al. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of *NFIX* cause Sotos-like features. *J Hum Genet*. 2012 Mar;57(3):207-11

## SÍNDROME DE CEFALOPOLISINDACTILIA DE GREIG Y DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA MEROSINA DEFICIENTE TIPO 1A

Dulce Maria Zayago-Angeles<sup>1</sup>, Miriam Hidalgo-Ostoa<sup>1</sup>, Samantha Lopez-Ramirez<sup>1</sup>, Rosa Angelica Rosales de Avila<sup>1</sup>, Roman Morales-Martinez<sup>1</sup>, Liliana García-Ortíz<sup>2</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Ronny Kershenovich-Sefchovich<sup>3</sup>, <sup>1</sup> Servicio de Genética, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, <sup>2</sup> División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, <sup>3</sup> Hospital Español, Ciudad de México.

Email: drazayagomaria@gmail.com, genetista@me.com

Palabras clave: Síndrome de Greig, *GLI3*, Distrofia muscular congénita, *LAMA2*.

**Introducción.** El síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (SCPG) es un síndrome autosómico dominante, caracterizado por hipertelorismo, macrocefalia y polisindactilia. Tiene una incidencia aproximada de 1-9/1.000.000<sup>1</sup>. Es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *GLI3*, codifica para la proteína de la subclase de proteínas de dedo de zinc de la familia Gli; se caracterizan como factores de transcripción que se unen al ADN y son mediadores de la señalización Sonic Hedgehog. Su diagnóstico es difícil debido a los datos clínicos inespecíficos y aún no se definen criterios clínicos para el mismo. En cuanto a la distrofia muscular congénita merosina deficiente tipo 1A (DMC1A); su transmisión es autosómica recesiva y es causada por mutaciones en el gen *LAMA2* la cual codifica para cadena alfa 2 de laminina.<sup>2,3</sup> Se manifiesta en los primeros días de vida con hipotonía y debilidad de los músculos de las extremidades y del tronco. Su prevalencia se estima en 1/30.000.

**Objetivo.** Presentar un caso clínico corroborado con estudio molecular, en el que convergen 2 enfermedades genéticas de baja incidencia y con diferentes patrones de herencia.

**Material y Métodos** Se realizó historia clínica, árbol genealógico. Se realizó extracción de DNA genómico a partir de sangre periférica y secuenciación de nueva generación (NGS) de exoma humano.

**Resultados:** Paciente masculino de 4 años 11 meses de edad; enviado a la consulta de genética por macrocefalia y polisindactilia postaxial de las cuatro extremidades a la edad de 6 meses. Producto de la segunda gestación; padres no consanguíneos, madre con polisindactilia preaxial en extremidades inferiores Embarazo normoevolutivo, al nacimiento peso 3360 gramos, talla 53 centímetros, Apgar 8/9. Periodo neonatal con hipotonía, con posterior retraso del neurodesarrollo. Antecedente de sindáctila postaxial en ambas manos.

Exploración física: Peso 17.100 kilogramos (Percentil 25-50), Talla 106 centímetros (Percentil 25-50) y Perímetro cefálico 53.1 centímetros (Percentil 90-97). Macrocefalia relativa a expensas de la talla, estrechamiento bitemporal, pabellones auriculares de

implantación baja, macrotia. Hipoplasia de hemitórax derecho. Extremidades inferiores con hipotrofia generalizada, polisindactilia preaxial en ambos pies, pie derecho con 6 dedos (primer dedo bifido); pie izquierdo con 5 dedos (1 dedo bifido) cicatriz interdigital entre 4 y 5 dedo por remoción de dedo.

Se realiza exoma de NGS reportando variante probablemente patogénica heterocigota en el gen *GLI3* (NM\_000168.5: g.42004367dup, c.4304dup, p.Asn1435Lysfs\*11). Así mismo se encontraron 2 mutaciones en *LAMA2* en estado heterocigoto (NM\_000426.3:G:129722399C>T, c.5476C>T, p.Arg1826\*) (NM\_000426.3: g.129470244A>G, c.1027+3A>G), las cuales se han relacionado con DMC1A.

**Discusión** *GLI3* funciona como activador y represor transcripcional de la vía de señalización Sonic Hedgehog (SHH), la cual desempeña un papel primordial en el desarrollo embrionario de estructuras como el cerebro y extremidades; se ha descrito que las alteraciones en dicha vía conducen al desarrollo inadecuado de estas estructuras<sup>3</sup>. Mutaciones en este gen se relacionan con otras enfermedades como el síndrome de Pallister-Hall, la polidactilia preaxial tipo IV y los tipos de polidactilia postaxial A1 y B.

*LAMA2* es componente principal de la membrana basal, que media la unión, migración y organización de las células en los tejidos durante el desarrollo embrionario al interactuar con otros componentes de la matriz extracelular, lo cual ayuda a mantener la estabilidad en las fibras musculares<sup>4</sup>.

**Conclusiones** Presentamos el primer caso de un paciente mexicano con síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (SCPG) y distrofia muscular congénita tipo 1A (DMC1A), las cuales son patologías con incidencia baja y de difícil diagnóstico debido a las características inespecíficas dentro del cuadro clínico.

### Bibliografía

1. De murger F., Ichkou A., Mougou-Zerelli S., Le Merrer M., Goudfreyo G., Delezoide A., European Journal of Human Genetics (2015) 23, 92–102
2. Biesecker LG. Orphanet Journal of Rare Diseases. (2008);3:10. 3. Allamand V, Guicheney P. Eur J Hum Genet. (2002);10:91–4
4. Gene Cards. Human Gene Database: *LAMA2* gene(Protein Coding). [Internet]. [Consultado 5 Sep 2018].

## ESTUDIO CLÍNICO DE MANIFESTACIONES FACIALES EN PADRES DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESPECTRO FACIO AURICULO VERTEBRAL

Claudia Itzel Cruz Ugalde, Eni Paola Linares Mendoza, Julieta Karina Peñuelas Romero, María Isabel Barradas Hernández, María de la Luz Arenas Sordo, Instituto Nacional de Rehabilitación, [kallana2001@gmail.com](mailto:kallana2001@gmail.com), [mlarenassordo@hotmail.com](mailto:mlarenassordo@hotmail.com)

*Palabras clave: EFAV, asimetría facial, mandíbula.*

**Introducción:** El Espectro-Facio-Auriculo-Vertebral (EFAV) es una entidad compleja y clínicamente heterogénea que afecta el desarrollo embrionario de las estructuras derivadas del 1ro y 2do arcos branquiales, la manifestación más común es la microtia, otra considerada manifestación mínima es la microsomnia hemifacial. De manera tradicional se considera que ocurre generalmente de forma esporádica, sin embargo hay numerosos reportes con agregación familiar lo que apoya patrones de herencia autosómico dominante, recesivo y multifactorial.<sup>1,2,5</sup> La asimetría facial se ha descrito en EFAV y ha sido reconocida como parte del espectro desde 1964 por Gorlin y cols y su frecuencia global oscila del 65 hasta el 85% de los pacientes, de ahí la importancia de su valoración.<sup>2,3</sup> Para examinar el grado de hipoplasia y asimetría facial se recomiendan estudios de gabinete como la ortopantomografía, sin embargo aún no se cuenta con medidas consenso o puntos de corte específicos para evaluar la asimetría facial en población general y menos para evaluación de los pacientes con EFAV.<sup>4,5</sup> **Objetivo:** Describir si existen manifestaciones mínimas en la mandíbula y/o pabellones auriculares del EFAV en padres de pacientes con dicho diagnóstico, a través de la medición clínica de las estructuras mencionadas.

**Material:** Pacientes del INR con diagnóstico de EFAV y padres (150 individuos), mediciones de mandíbula y pabellones con un único instrumento de medición (Vernier) y por la misma persona.

**Métodos:** Medición de la mandíbula: se tomó distancia del ángulo mandibular izquierdo a la parte media de la mandíbula (sinfisis del mentón); de igual manera del lado contralateral.

**Resultados:** Se estudiaron 50 pacientes y sus padres; con una media de edad de los pacientes de 7 años y el rango de 1 año hasta 19 años, de los cuales el 56% son del sexo femenino; se identificaron 46% de casos familiares. Al comparar las medidas de la mandíbula de padres de pacientes con EFAV vs individuos sanos encontramos diferencia estadísticamente significativa con p de 0.00001 (mujeres) y 0.0016 (hombres)

**Discusión:** Encontramos en este estudio que los familiares de 1er grado (padres) tienen mayor asimetría de los hemicuerpos mandibulares en comparación con individuos control, no así para los pabellones auriculares. La medición DE los hemicuerpos mandibulares puede

ser una herramienta auxiliar útil y de fácil acceso en la consulta para evaluar la asimetría facial, no solo en pacientes con EFAV sino en otras entidades.

**Conclusiones:** El estudio sugiere que la medición del cuerpo de la mandíbula podría ser una herramienta útil y factible para sospechar manifestación menor del EFAV, considerando que se trata de una herramienta clínica que no requiere de otros estudios Y que puede sernos de utilidad para el asesoramiento genético. No hay, hasta donde sabemos, estudios que hayan realizado estas mediciones de forma rutinaria y los estudios de imagen solo se han realizado cuando se pretende llevar a cabo tratamiento ortodóncico o quirúrgico, y nunca a los padres de los pacientes. El porcentaje de casos familiares fue de 46% casi cercano al 50%. Encontramos en este estudio que los familiares de 1er grado (padres) tienen mayor asimetría de los hemicuerpos mandibulares en comparación con individuos control, no así para los pabellones auriculares. La medición los hemicuerpos mandibulares puede ser una herramienta auxiliar útil y de fácil acceso en la consulta para evaluar la asimetría facial, no solo en pacientes con EFAV sino en otras entidades.

### Bibliografías:

1. Barisic I, et al. Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe. 2014. Eur J Hum Genet. 22(8):1026-33.
2. Beleza. A, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literatura and genetic update, J Med Genet 2014; 51:635-645. Brotto D. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: going beyond the first and second pharyngeal arch involvement. Springer-Verlag berlin heidelberg 2017 Neuroradiology. 59(3):305-316
3. Biagi R, Craparo A, Trovato F, Butti AC, Salvato A. Diagnosis of dental and mandibular asymmetries in children according to levandoski panoramic analysis. 2012. Eur J Pediatr Dent; 13: 297-300.
4. Muñoz L, Arenas M. Manifestaciones clínicas de 149 pacientes con espectro facio-auriculo-vertebral. 2013. Acta Otorrinolaringol Esp. 64(5):359-362.



## PRESENTACIÓN INTRAFAMILIAR DEL ESPECTRO FENOTÍPICO ASOCIADO A VARIANTES EN *COL11A1*.

José Vázquez Montante, Alberto Hidalgo Bravo.

Instituto Nacional de Rehabilitación, [josejvm1290@gmail.com](mailto:josejvm1290@gmail.com), [dr\\_genetica@yahoo.com](mailto:dr_genetica@yahoo.com).

Palabras clave: COL11A1; Marshall, Stickler.

**Introducción:** los síndromes de Marshall (OMIM 154780) y Stickler tipo 2 (OMIM 604841), son colagenopatías con fenotipos que se sobrelapan, caracterizados por hipoplasia mediofacial, manifestaciones oftalmológicas (miopía, desprendimiento de retina, degeneración vitrioretiniana y cataratas), hipoacusia neurosensorial, talla baja con displasia espondilopifisiaria y desarrollo prematuro de osteoartritis. Aunque con menor frecuencia también son descritas la presencia secuencia Robin y de paladar hendido. Ambos síndromes son clínicamente variable y presentan heterogeneidad genética. Los síndromes de Marshall y Stickler tipo 2, son causados por variantes patogénicas en el gen *COL11A1* se considera que forman parte de un espectro. En este trabajo reportamos las manifestaciones clínicas observadas en una familia con fenotipo dentro del espectro de *COL11A1*.

**Material:** se estudiaron 2 pacientes pertenecientes a una familia, con un total de 5 miembros con manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles con espectro Marshall-Stickler tipo2 (figura1).

**Métodos:** se analizaron las manifestaciones clínicas y radiológicas de los 2 pacientes, con las características fenotípicas principales reportadas en la literatura en los síndromes de Marshall y Stickler tipo 2.

### Resultados:

Paciente 1: Paciente femenino de 7 años con los siguientes hallazgos: talla baja (-3.58DE) (proporcionada y edad ósea acorde a su edad), opacidad corneal izquierda, nariz con alas hipoplasias, comisura labial desviada a la derecha, paladar hendido submucoso, úvula bifida, parálisis facial derecha, escoliosis dextroconvexa torácica, extremidades inferiores asimétricas por genu valgo derecho aumento de volumen en ambas rodillas de predominio derecho, sin aumento en la temperatura. Además tiene antecedente de artritis aséptica de rodilla y degeneración epifisiaria femoral.(figura 2)

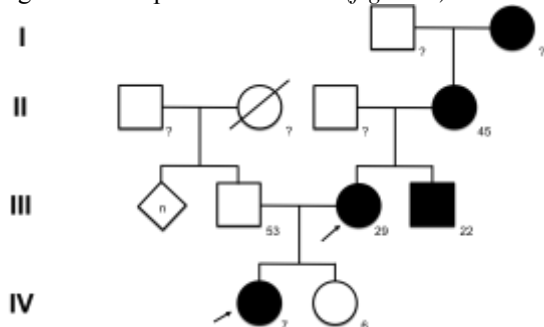


figura 1: Genealogía de familia, se muestran en negro los familiares con fenotipo compatible y marcadas con flecha los pacientes analizados.

Paciente 2: femenino de 29 años con los siguientes hallazgos: talla baja (proporcionada), dimorfismo facial leve, desprendimientos retiniano derecho, catarata izquierda, hipoacusia neurosensorial, úvula bifida y leve genu valgo bilateral.



figura 2: Fotografías del paciente 1 de los datos relevantes encontrados en la exploración física.

**Discusión:** Los pacientes evaluados presentan manifestaciones clínicas en diferente grado de severidad, que coexisten en mayor o menor frecuencia dentro de los fenotipos característicos descritos de los Síndromes de Marshall y Stickler tipo 2, además de que carecen de la presencia de algunos de los descritos con mayor frecuencia como las características craneofaciales y la presencia de displasia ectodérmica.

**Conclusión:** esta familia ilustra el sobrelapamiento de las manifestaciones clínicas entre Stickler tipo 2 y Marshall. Actualmente se ha identificado que ambas entidades tienen un origen molecular en común presentando variantes en *COL11A1*. Este trabajo aporta evidencia adicional que apoya que estas entidades pertenecen a un mismo espectro de manifestaciones clínicas y deben ser consideradas como tal.

**Agradecimientos:** al equipo de oftalmología, ortopedia y radiología que determinaron la presencia de las manifestaciones observadas en estos pacientes.

### Bibliografía:

- 1.Khalifa O, Imtiaz F, Ramzan K, Allam R, Al-Hemidan A, et al. 2014. Am J Med Genet Part A. 164A:2601–2606.
- 2.Long Guo, Nursel H Elcioglu, Zheng Wang, Yasemin K Demirkol, Pinar Isguven5, et al. 2017. Human Genome Variation 4, 17040.
- 3.Susanna Annunen, Jarmo Ko`rkko`, Malwina Czarny, Matthew L. Warman, Han G. Brunner, et al. 1999. Am. J. Hum. Genet. 65:974–983.

## EL ESPECTRO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, UNA ENFERMEDAD CON FRACTURAS MÚLTIPLES Y CONTRACTURAS CONGÉNITAS: SÍNDROME BRUCK.

Delgado-Moreno Luis Bernardo, Becerra-Solano Luis Eduardo, Macías-Cervantes Mauricio Magdaleno de Jesús, Ruiz-Pérez Víctor Luis, Esparza-García Eduardo.

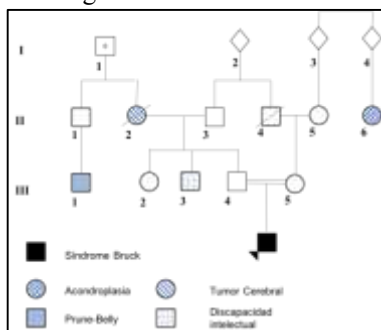
Hospital de Pediatría CMNO, IMSS. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Madrid, España.  
gene.cmno@gmail.com

*Palabras clave:* Bruck, contracturas, osteogénesis.

**Introducción:** el síndrome Bruck (OMIM 259450, 609220) es un trastorno genético extremadamente raro con una incidencia menor a 1/1'000,000. La condición combina síntomas de osteogénesis imperfecta y artrogriposis múltiple congénita. (1) Los pacientes presentan contracturas congénitas con o sin pterigium, osteoporosis con predisposición a fracturas. Las contracturas se encuentran en codos y rodillas, respetando manos y pies, pueden presentar pectus carinatum, escoliosis e hiperlaxitud articular; con o sin escleras azules, no presentan dentinogénesis imperfecta ni hipoacusia. (2) Inicialmente las variantes patogénicas fueron encontradas en el gen *PLOD2*, pero recientemente se han evidenciado en *FKBP10*.

**Objetivos:** dar a conocer un caso de Síndrome Bruck del Hospital de Pediatría del CMNO, en nuestro conocimiento el primer caso reportado en México.

**Caso clínico:** niño de 4 años 9 meses. Consanguinidad positiva. Peso al nacimiento de 3,260 gr y talla 45 cm. Desde el nacimiento se diagnostica artrogriposis. Presenta fractura de fémur derecho, 2ª fractura a los 8 meses en zona proximal a fractura previa, 3ª fractura al año 3 meses en clavícula derecha. Requirió manejo quirúrgico para contracturas. Somatometría actual: peso 10.5 kg (-5.35 DE), talla 89 cm (-3.86 DE). Normocefalo, frente prominente, escleras normales, narinas antevertidas, dientes con presencia de restauraciones metálicas en los 4 incisivos superiores por caries, resto de los dientes normales; pectus carinatum, extremidades con contracturas de rodillas y codos con presencia de pterigium, talones prominentes, pie equinovaro bilateral, manos y pies sin alteraciones morfológicas, pero con hiperlaxitud en muñecas y dedos. En radiografías se observa pseudoacnuamiento en vértebras torácicas, costillas con callos óseos, fémures incurvados, pelvis con disminución de ángulo cervicodiafisario bilateral.



*Figura 1. Árbol genealógico del paciente.*

<i>Característica</i>	<i>Síndrome Bruck</i>	<i>Paciente</i>
Osteoporosis	Sí	Sí
Contracturas articulares	Sí	Sí
Fracturas múltiples	Sí	Sí
Escleras azules	Sí/No	No
Hipoacusia	No	No
Pterigium	Sí/No	Sí
Escoliosis	No	No
Electrolitos séricos normales	Sí	Sí

Densitometría ósea de columna lumbar Z score -4.9 (osteoporosis). Electrolitos séricos normales. En tratamiento actual con Zolendronato, calcitriol y calcio.



*Figura 2. Fotografías del caso índice.*

**Conclusiones:** el paciente presenta datos clínicos y radiográficos del síndrome Bruck. Se ha propuesto cambiar su nomenclatura a osteogénesis imperfecta con contracturas articulares congénitas. Se han reportado variantes patogénicas *FKBP10* en pacientes con osteogénesis imperfecta sin contracturas articulares, por lo que se piensa que el síndrome Bruck es parte del espectro de una misma condición y por lo tanto debe considerarse en la clasificación de las osteogénesis imperfectas. (3) Actualmente se han tratado pacientes con Zolendronato los cuales han tenido buena respuesta (4), por lo que esperamos que esto tenga un beneficio en el paciente.

### **Bibliografía:**

1. Dhaubhadel S, et. al. J Nepal Paediatr Soc. 2017;37(3):276-279.
2. Moravej H, et.al. Endokrynologia Polska. 2015;66(2).
3. Puig-Hervás M,T. et. al. Human mutation. 2012;00(0):1-6.
4. Xiao-jie Xu, et. al. Journal of Human Genetics.2016; 1-7.

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA E HIPOFOSFATASIA: A PROPÓSITO DE UN CASO CON PRESENTACIÓN ATÍPICA

Mariana Luna Álvarez(1), Melania Abreu-González(2), Victor Flores(2),  
Victoria del Castillo Ruíz(1), Esther Lieberman Hernández(1)

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

2. Laboratorio de Secuenciación Masiva, Genos Médica. mariana\_luna93@hotmail.com

*Palabras Clave: Osteogénesis imperfecta, Hipofosfatasa, Análisis de exoma*

**Introducción.** Osteogénesis imperfecta (OI) es un término colectivo para un grupo de síndromes de tejido conectivo caracterizados principalmente por predisposición a fracturas patológicas (1). El diagnóstico presenta heterogeneidad genética y se reconocen varios tipos de acuerdo con las características clínicas, modo de herencia y gen implicado. Las variantes patogénicas en el gen *COL1A1* se asocian a los tipos I-IV con herencia autosómico dominante y sus fenotipos son extremadamente variables desde formas leves hasta letales. La hipofosfatasa, es una entidad genética causada por alteración en el gen *ALPL* que afecta el desarrollo de huesos y dientes alterando su proceso de mineralización. Los genotipos homocigotos o heterocigotos compuestos se asocian a la forma infantil grave mientras que las formas heterocigotas a cuadros más leves como hipofosfatasa del adulto.

Se presenta el caso de un paciente con un cuadro atípico de osteogénesis imperfecta en cuyo análisis de exoma clínico se demostró heterocigocidad para dos variantes patogénicas, una en *COL1A1* y otra en *ALPL*.

**Reporte de caso.** Masculino de 11 años de edad, gesta IV de padres añosos al nacimiento, sanos, no consanguíneos. Gestación normoevolutiva, resuelta a término. A los 5 meses de edad presenta primera fractura, en tallo verde, secundaria a contusión mínima, en fémur izquierdo. A la fecha el paciente ha cursado con 12 fracturas: 2 en humero izquierdo, 8 en fémur izquierdo y 2 en tibia izquierda. A los 3 años de edad cursó con osteomielitis secundaria a colocación de clavo telescópico en fémur derecho que ha provocado lisis de la extremidad y pérdida de deambulación.

El paciente no cuenta con alteraciones dentales, cursa con movilidad conservada en extremidades superiores, tórax en campana, escoliosis y xifosis importante y limitación de miembros inferiores. Inteligencia normal.

Por Rayos X se demuestra disminución generalizada de la densidad ósea, fracturas antiguas en miembros superiores e inferiores, lesiones quísticas bilaterales en metafisis de fémur distal y tibia proximal en “palomita de maíz”. Lisis femoral derecha. Densitometría con osteoporosis en la región lumbar.



Figura 1. Se observan los datos radiológicos típicos de un paciente con OI.

Se realizó exoma clínico con análisis bioinformático sobre los genes relacionados con OI; las variables encontradas se buscaron en bases de datos y se realizó análisis *in silico*.

**Resultados.** Se identificaron las variantes descritas en la Tabla 1. Se realizó estudio molecular de *ALPL* a ambos padres; la madre resultó heterocigota para la misma variante en *ALPL* que el paciente. Los niveles de fosfatasa alcalina en niño y su madre fueron normales, así como el estudio radiológico y dental de ella.

**Tabla 1. Variantes heterocigotas detectadas en el paciente**

Gen	Designación		Significado
<i>ALPL</i>	NM_000478.5 c.892G>A	NP_000469.3 p.Glu298Lys	Patogénica
<i>COL1A1</i>	NM_000088.3 c.4321G>C	NP_000079.2 p.Asp1441His	Patogénica

**Discusión:** Las variantes menos frecuentes en el gen *COL1A1* se presentan en la región C-propéptido y la asparagina en el residuo 1441 se encuentra altamente conservada. Existe un caso reportado con la variante p.Asp1441Tyr ocasionando una OI letal. La única familia descrita con la p.Asp1441His presenta una OI con fenotipo leve.

**Conclusiones.** Los defectos en la región C-propéptido de *COL1A1* confieren una gran heterogeneidad en la presentación clínica y radiológica en los pacientes con OI. La grave evolución que ha tenido el paciente podría ser explicada por un efecto sumatorio entre las dos variantes patogénicas identificadas. Lo anterior resalta la importancia del diagnóstico molecular en los casos con presentación atípica.

#### **Bibliografía.**

1. Van Dijk F. et al. J of Medical Genetics. 2014;(164A):1470–1481.
2. Fratzl-Zelman Nk et al. . Wiener Medizinische Wochenschrift. 2015;(165):264–270.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y MOLECULAR DE UN CASO DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

**Vianey Ordoñez Labastida**<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Guadalupe Eugenia Paredez Rivera<sup>1</sup>, Alberto Hidalgo Bravo<sup>2</sup>, Lucero María José Monterde Cruz<sup>2</sup>, Ma. Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>. 1. Departamento de Genética UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN Siglo XXI IMSS, 2. Servicio de Genética y Genómica del Instituto Nacional de Rehabilitación. vianeyordonezl@gmail.com, alan.cardenasc@imss.gob.mx

*Palabras clave: fibrodysplasia osificante progresiva, ACVR1*

**Introducción.** La fibrodysplasia osificante progresiva (FOP), tiene una prevalencia a nivel mundial de 1 en 2 000 000. La forma clásica está causada por una variante patogénica en estado heterocigoto en *ACVR1* localizado en 2q24 y que codifica para el receptor de activina tipo I. En más del 95% de los casos, la mutación detectada es c.617G>A, p.Arg206His (1,2), que causa un aumento en la activación de la vía de señalización de la proteína morfogénica ósea provocando osificación heterotópica progresiva en músculo, tendones y ligamentos de todo el cuerpo (3). Los pacientes cursan con dolor de tejidos blandos secundarios a traumatismos, cirugías e inyecciones intramusculares originándose focos ectópicos de osificación. Primeros dedos del pie cortos o con ausencia de la falange proximal y desviación medial es característico. Suelen presentar fusión de C2 a C7. El objetivo es informar el caso de una paciente con FOP diagnosticado clínica y radiográficamente, se identificó la mutación causal como parte de proyecto de investigación de INR.

**Reporte de caso clínico.** Femenino de 10 años de edad, producto de la segunda gesta de padres sanos no consanguíneos, y sin antecedentes hereditarios de importancia. Desde los 6 años de edad se detectaron tumoraciones induradas, una en región escapular derecha y otra a nivel de vértebras dorsales. Ortopedia realizó biopsia que reportó miofibromatosis en región subescapular de 3.5 cm y lumbar de 5.5 cm. Clínicamente presenta rigidez progresiva de articulaciones, limitación para la rotación del cuello, tumoraciones a nivel dorsal y primeros dedos de los pies cortos con desviación en sentido medial (Fig 1). En radiografía anteroposterior de pies con fusión de porción proximal de 4to y 5to metatarsiano bilateral y acortamiento de falanges del primer dedo. En TAC de columna se observaron múltiples imágenes heterogéneas mal definidas con densidad ósea en planos musculares, espino bilateral, músculo trapecio. Se realizó secuenciación donde se identificó una mutación de sentido equivocado en estado heterocigoto, c.617G>A en el exón 6 que ocasiona el cambio de un residuo de

arginina por uno de histidina en la posición 206 de la proteína ACVR1 (p.Arg206His).



**Fig. 1.** (A) Limitación para la rotación de cuello, (B) Osificación heterotópica a nivel escapular y vertebral. (C) Primer dedo corto y hallux valgus. (D) TAC 3D con focos de osificación heterotópica.

**Discusión:** El diagnóstico oportuno permite evitar procedimientos innecesarios que agravan el cuadro clínico y afectan la calidad de vida. La identificación del acortamiento del primer dedo desde la etapa neonatal brinda una oportunidad inmejorable en la sospecha clínica de esta condición sindrómica. Existen resultados promisorios para la prevención de nuevos focos de heteroplasia ósea al utilizar un agonista selectivo del receptor gamma del ácido retinoico (palovaroteno)(3).

**Conclusiones.** Con base en las características clínicas, radiográficas y al resultado de la secuenciación de *ACVR1* se concluyó diagnóstico de FOP. Esto permitió ofrecer un asesoramiento genético integral que incluyó explicación amplia de la historia natural del padecimiento.

**Agradecimientos:** al IMSS, al INR, al paciente y su familia de quien se recabó consentimiento informado.

### Bibliografía:

1. Nakahara, et al., **Phenotypic differences of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva due to p.Arg258Ser variants of ACVR1.** Human Genome Variation. 2015;(2):1-4.
2. Severino, M., et al., **Novel asymptomatic CNS findings in patients with ACVR1/ALK2 mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva.** J. Med. Genet. 53: 859-864, 2016.
3. Pignolo, R., et al., **An efficacy and safety study of palovarotene to treat prososeus flare-ups in FOP subjects,** NIH, 2017.



## ESCLEROCÓRNEA Y LEUCOENCEFALOPATÍA; IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE PATOGENÉTICA EN *COL4A1* MEDIANTE NGS

Tania Barragán Arévalo<sup>1</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruiz<sup>2,3</sup>, Marisa Cruz Aguilar<sup>2</sup>, Leopoldo García Montaña<sup>2</sup>, Jessica Nava Valdez<sup>2</sup>, Victoria del Castillo Ruiz<sup>1</sup>, Camilo Villarroel Cortés<sup>1</sup>

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

2. Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México

3. Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México

[tania.brrgn@hotmail.com](mailto:tania.brrgn@hotmail.com), [camiloevc@yahoo.com](mailto:camiloevc@yahoo.com)

Palabras clave: *COL4A1*, esclerocórnea, leucoencefalopatía

**Introducción.** *COL4A1* está localizado en 13q34 y codifica la proteína de membrana basal más abundante y ubicua, que en el ojo se expresa ampliamente en la conjuntiva, córnea, y malla trabecular. En cerebro mantiene la integridad de los vasos sanguíneos (1,2). Las variantes patogénicas en *COL4A1* dan lugar a entidades autosómicas dominantes con un amplio espectro de malformaciones, que incluyen porencefalia (3), enfermedad de pequeños vasos en sustancia blanca (4), tortuosidad de arteriolas retinianas, catarata, disgenesia de segmento anterior, microcórnea y microftalmia (5)

**Objetivo.** Análisis clínico y molecular por secuenciación de nueva generación (NGS) de un paciente con esclerocórnea y leucoencefalopatía.

**Material y Métodos.** Se realizó evaluación clínica integral en los servicios de Genética y Oftalmología de ambos Institutos. Previo consentimiento informado, se extrajo DNA genómico del paciente y ambos padres a partir de sangre, utilizando QIAamp DNA Blood kits. Para la preparación y enriquecimiento de las librerías se utilizó el Illumina TruSight One inherited disease panel. Las librerías capturadas y reamplificadas fueron secuenciadas utilizando MiSeq V3 Reagent Kit, en la plataforma MiSeq platform. La variante candidata fue confirmada por secuenciación Sanger.

**Resultados.** Masculino de 9 años, padres jóvenes sanos, no consanguíneos. 3 hermanos sanos. Embarazo normoevolutivo de término, peso 2600 gr, talla 48 cm, desconoce Apgar. Al nacimiento se diagnosticó esclerocórnea bilateral, y a los 2 años se enucleó ojo derecho por estafiloma corneal. Además a los 2 años se detectó retraso en su neurodesarrollo, a los 3 años epilepsia de difícil control, y 2 años después hemiparesia y cefaleas. EF: Peso y talla dentro de centiles poblacionales, no presenta dismorfias. Ojo izquierdo con esclerocórnea, cámara anterior plana, PIO: 15mmHg. Se realizó IRM cerebral a los 7 años en donde se observan cambios periventriculares en sustancia blanca e hiperintensidad subcortical en la región parieto-occipital derecha (Fig 1). A los 8 años se agregó encefalomalacia alrededor del cuerno occipital y ventriculomegalia secundaria. El análisis molecular mostró la variante heterocigota c.634G>A (p.Gly212Ser) en *COL4A1*, en el paciente. La variante no se identificó en los padres, ni en bases de datos como dbSNP, 1000 genomes y ExAC.

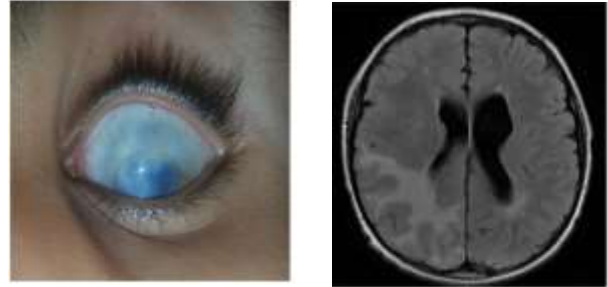


Fig 1. Esclerocórnea en ojo izquierdo e IRM cerebral a los 7 años.

**Discusión y Conclusiones.** La esclerocórnea / leucoencefalopatía corresponde a la enfermedad de pequeño vaso cerebral con anomalías oculares (OMIM 607595). Se trata del primer caso reportado en Latinoamérica. La NGS permitió obtener un resultado rápido en un gen muy grande, y además pudo descartar cambios en otros genes candidatos asociados a patología ocular. La patogenicidad de la variante reportada se apoyó también por análisis *in silico* (POLYPHEN: probablemente patogénica, MUTATION TASTER: patogénica). La sustitución de glicina cae en el dominio de triple hélice Gly-Xaa-Yaa y se predice que tenga un efecto dominante negativo. Los resultados lograron expandir el espectro mutacional de *COL4A1*, y brindar un asesoramiento genético de certeza a la familia como una entidad autosómica dominante, de novo.

### Bibliografía

- Ishizaki M, Westerhausen-Larson A, Kino J, Hayashi T, Kao WW. Distribution of collagen IV in human ocular tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993; 34(9):2680-89.
- Hann CR, Springett MJ, Wang X, Johnson DH. Ultrastructural localization of collagen IV, fibronectin, and laminin in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes. Ophthalmic Res. 2001; 33(6):314-24.
- Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, van Mil SE, Smith RS, Schimenti JC, Aguglia U, van der Knaap MS, Heutink P, John SW. Mutations in *COL4A1* cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. Science. 2005;308(5725):1167-71.
- Gould DB, Phalan FC, vanMil SE, Sundberg JP, Vahedi K, Massin P, Bousser MG, Heutink P, Miner JH, Tournier-Lasserre E, et al. Role of *COL4A1* in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. N Engl J Med. 2006; 354(14):1489-96.
- Coupry I, Sibon I, Mortemousque B, Rouanet F, Mine M, Goizet C. Ophthalmological features associated with *COL4A1* mutations. Arch Ophthalmol. 2010; 128(4):483-9.



## MUTACIÓN NOVEL (NM\_005267.4:c.130) EN UNA FAMILIA CON 4 GENERACIONES AFECTADAS CON CATARATA CONGENITA AUTOSOMICA DOMINANTE

Tonatzin Loreto Rodríguez Salazar, Olga Messina-Baas, Luz María González-Huerta, María del Refugio Rivera Vega, Juan Manuel Valdés Miranda & Sergio A. Cuevas Covarrubias. Servicio de Genética, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Facultad de Medicina, UNAM.

tonatzin.rodriguez@uabc.edu.mx, correo investigador: sergiocuevasunam@gmail.com

*Palabras clave: catarata congénita, secuenciación, Gen GJA8*

### Introducción

La catarata congénita autosómica dominante (ADCC) es la opacidad del cristalino que tiene inicialmente como resultado una visión borrosa, se presenta al nacimiento o en los tres primeros meses de vida extrauterina. Puede ser: unilateral o bilateral, estacionaria o progresiva y total o parcial. Es una enfermedad clínicamente y genéticamente heterogénea con alta penetrancia. ADCC representa alrededor del 10% de una causa tratable de ceguera infantil. Muchos loci se han asociado a ADCC. El 30% de las cataratas congénitas son hereditarias denotando todos los tipos transmisión, siendo la forma predominante la autosómica dominante.

### Objetivo

Es describir una familia mexicana con cuatro generaciones afectadas con catarata congénita autosómica dominante (ADCC) las cuales presentan heterogeneidad clínica.

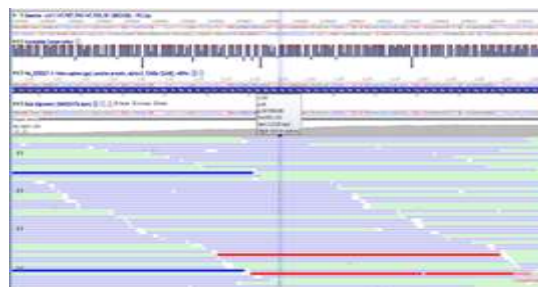
### Materiales y métodos

El ADN genómico del probando se analizó a través de NGS y se confirmó mediante secuenciación Sanger. Todos los miembros afectados y no afectados fueron analizados mediante secuenciación directa automatizada.

### Resultados

En el presente estudio, analizamos una gran familia mexicana afectada con catarata autosómica dominante en 4 generaciones a través NGS y secuenciación directa e identificamos la mutación NM\_005267.4: c.130.

Una mutación no reportada previamente.



*Fig. 1 Secuenciación de Nueva Generación.*

### Conclusiones

Esta es la primera familia con catarata congénita asociada a esta mutación involucrando al gen *GJA8*.

Las mutaciones en este gen se han asociado con cataratas de múltiples tipos con patrón de herencia autosómico dominante. Para confirmar la patogenicidad de la variante en el gen *GJA8*, se analizaron los miembros de la familia afectados y no afectados y 100 controles normales. Esta variante co-segregó exclusivamente con los miembros afectados, por lo que este resultado podría ser compatible con la catarata congénita descrita en la familia. Estos datos muestran evidencia de heterogeneidad genética en la catarata autosómica dominante en el gen *GJA8*.

**Agradecimientos** Al personal del departamento de investigación y clínico de genética médica del Hospital General de México

### Bibliografía

1. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. 2017, Lancet, 390.
2. Shiels A, Hejtmančík JF. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts. 201, Exp Eye Res. 95–102.
3. Bustos-Zepeda M, et al. Catarata congénita. Rev Hosp Gral Dr M Gea Gonzales. 2001: 57–60.
4. Duane's Foundations of clinical ophthalmology. Ocular anatomy embryology and teratology, 19.

## CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PACIENTES MEXICANOS CON EL SÍNDROME DE GÓMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ O CON ROMBENCÉFALOSINAPSIS

Dimelza Suárez-Pérez, Camilo Villarroel, Esther Lieberman, Victoria del Castillo  
Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. México. (*camiloevc@yahoo.com*)  
*Palabras clave: rombencéfalosinapsis, anestesia trigeminal, alopecia.*

**Introducción.** El síndrome de Gómez-López-Hernández (SGLH) se caracteriza por la triada clásica de rombencéfalosinapsis (RES), alopecia biparietal y anestesia trigeminal. Además puede incluir retraso psicomotor, alteraciones neuropsiquiátricas, dismorfias craneofaciales, talla baja y movimientos anormales. Se considera un síndrome raro con frecuencia desconocida. La RES se caracteriza por fusión de los hemisferios cerebelares con agenesia o hipogenesia del vermis. La RES aislada y el SGLH pudieran ser manifestaciones de una misma entidad, ya que se ha propuesto que tienen un origen embrionario común. Sin embargo, la etiología de ambas aún es desconocida. No se ha determinado un patrón de herencia específico y por lo tanto se desconoce su riesgo de recurrencia.

**Objetivo.** Realizar la caracterización fenotípica, radiológica, neuropsiquiátrica, de antecedentes hereditarios y comorbilidades de los pacientes diagnosticados con SGLH o con RES en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), del año 2000 al 2017.

**Metodología.** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el que se documentaron las características antes mencionadas.

**Resultados.** Se incluyeron a 4 pacientes con sospecha de SGLH y 1 paciente con RES. Tres fueron del sexo femenino y 1 del masculino, el paciente con diagnóstico de RES fue del sexo femenino. Se documentó un caso con consanguinidad. En la tabla 1 se resumen las características fenotípicas por frecuencia.

**Discusión y conclusiones.** El SGLH es una entidad muy rara a nivel mundial y en nuestra población, su prevalencia se calculó 1 en 500,000. La RES aparentemente aislada también es rara y pudiera tratarse de una expresi-

**Tabla 1. Características clínicas**

<p><b>Craneofacial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 75%: alopecia biparietal, ausencia de reflejo corneal con anestesia trigeminal, queratitis intersticial.</li> <li>- 50%: pabellones auriculares de implantación baja, braquicefalia o turricefalia, plagiocefalia o estrabismo.</li> <li>- 25%: hipoplasia medio facial y craneosinostosis.</li> </ul>
<p><b>Neuropsiquiátricas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100%: retraso en el neurodesarrollo.</li> <li>- 75%: hipertonía.</li> <li>- 50%: discapacidad intelectual, ataxia, autolesión.</li> <li>- 25%: estereotipias de cabeza, hipotonía.</li> </ul>
<p><b>Paraclínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50%: RES.</li> <li>- 25%: atrofia de pedúnculos y vermis cerebelosos, agenesia/hipoplasia de nervios trigéminos.</li> </ul>
<p><b>Comorbilidades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 75%: reflujo gastroesofágico, alteración en el electroencefalograma.</li> <li>- 50%: hipoacusia.</li> </ul>

sión mínima del SGLH, por lo que ante este hallazgo deben buscarse más datos clínicos o imagenológicos del síndrome. La agenesia / hipoplasia de nervios trigéminos se encontró en 1 de nuestros pacientes y en 1 caso de la literatura, por lo que consideramos que es parte del síndrome. Las alteraciones del tono muscular, hipoacusia y enfermedad por reflujo gastroesofágico, destacaron por su frecuencia e impacto en la calidad de vida de los afectados. Los pacientes se benefician del diagnóstico temprano y terapia de rehabilitación ya que disminuyen las complicaciones a largo plazo. Ninguno de los 39 casos publicados tuvo secuenciación de exoma, lo cual pudiera establecer la causa específica.

### Bibliografía:

1. Saricam MH, et al., 2015, Gómez-López-Hernández Syndrome: A Rare Cause of Bilateral Nonscarring Alopecia. *Pediatr Dermatol*; 32(6):e251-4.
2. De Mattos VF, et al. 2014, Gómez-López-Hernández syndrome in a child born to consanguineous parents: New evidence for an autosomal-recessive pattern of inheritance? *Ped Neurol*.;50(6):612-5.
3. Choudhri AF, et al., 2015, Trigeminal nerve agenesis with absence of foramina rotunda in Gómez-López-Hernández syndrome. *Am J Med Gent Part A*.;167A:238-42.

## FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN C. 1292 C>A EN EL GEN *PSENI* EN PACIENTES CON DEMENCIA FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO DEL ESTADO DE JALISCO

Dumois-Petersen S<sup>1,3</sup>, Gallegos MP<sup>1</sup>, Ringman JM<sup>2</sup>, Magaña T<sup>1</sup>, Perea FJ<sup>1</sup>, Figuera LE<sup>1,3</sup>,

(1)División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CIBO-IMSS.

(2)Departamento de Neurología, Keck School of Medicine of USC. Los Ángeles, California; U.S.A.

(3)Doctorado en Genética Humana, CUCS-UdeG. Guadalajara, Jalisco; México.

Contactos: [sofiadumois@hotmail.com](mailto:sofiadumois@hotmail.com) (estudiante), [luisfiguera@yahoo.com](mailto:luisfiguera@yahoo.com) (investigador)

*Palabras clave: Demencia Familiar de Inicio temprano, epidemiología, Jalisco.*

**Introducción.** La Demencia Familiar de Inicio Temprano (DFIT) es la forma de demencia no vascular más común en menores de 65 años de edad. Se conocen tres genes causantes de la enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante: *APP*, *PSENI* y *PSEN2*. En el año 2006, Yescas y colaboradores identificaron, en la Ciudad de México, en 9/12 familias mexicanas no relacionadas y afectadas por la enfermedad, la mutación c.1292 C>A en el gen *PSENI*, pudiendo en algunas familias rastrear su origen a Jalisco, sugiriendo un efecto fundador en la región (1).

Ese mismo año en 15 familias adicionales estudiadas en California (USA) se identificó la misma mutación, proviniendo estas de Guadalajara (n=2), Chicago (n=1) y del Sur de California (n=12). Aunque en se encontraban en los Estados Unidos, 14 fueron consideradas de descendencia mestiza mexicana, y en 9 de ellas se pudo trazar su origen hasta el estado de Jalisco (2).

**Objetivo.** Conocer la frecuencia de la mutación c.1292 C>A del gen *PSENI* en pacientes con DFIT autosómico dominante no vascular del estado de Jalisco.

**Material y métodos.** Los pacientes fueron evaluados en la consulta de genética CMNO-IMSS (Guadalajara, Jal.), entre los años 2012 y 2018, por presentar un cuadro clínico demencia de inicio temprano, con al menos un familiar de primer grado afectado. Se realizaron historia clínica y árbol genealógico; se obtuvo ADN a partir de muestra de sangre periférica, se amplificó por PCR la región del exón 12, del gen *PSENI*, conteniendo la mutación c.1292 C>A y se secuenció por el método Sanger.

**Resultados.** Un total de 39 casos índices (con y sin la mutación) con edades entre 28 y 58 años de edad (promedio 46.8) al momento de ser diagnosticados con DFIT autosómico dominante no vascular. La edad de inicio de la enfermedad fue de 42.6 años (27-55). Se identificó la mutación c.1292 C>A en 29 (74.36%) de ellos. El promedio de edad de inicio de los portadores de la mutación fue de 43.3 años. A través de genealogías se identificaron en las familias a un total de 147 afectados. El promedio de edad de inicio de la enfermedad reportada por la familia fue de 41.8 años, con una edad

media al morir de 48.9 años y una evolución de la enfermedad de 7.5 años. También se identificaron 304 familiares menores de 48 años considerados “en riesgo de presentar la enfermedad”, y un total de 233 descendientes de estos pacientes en riesgo potencial (ver Tabla).

<i>Tabla 1. Características</i>	<i>Números</i>
Hombres (Casos índice)	19
Mujeres (Casos índice)	10
Edad al diagnóstico*	47 (42-57)◇
Edad de inicio*	43.3 (38-48)◇
Edad de inicio familiar*	41.8 (36.7-47.5)◇
Edad promedio de muerte familiar*	48.9 (37.5-56.5)◇
Tiempo de evolución*	7.5 (4.3-12)◇
Afectados por familias (total):	147
	- Hombres 71
	- Mujeres 76
Familiares en riesgo	304
Familiares en riesgo potencial	233

\*: en años ◇: promedio (rango)

**Discusión.** La alta incidencia (74.36%) de la mutación c.1292 C>A del gen *PSENI* y la variabilidad en su presentación invita a una caracterización clínica y molecular de estos pacientes, dadas las implicaciones en los tiempos de diagnóstico, asesoramiento genético de las familias afectadas, así como la posibilidad de ofrecer a futuro un diagnóstico presintomático a los adultos en riesgo.

**Conclusiones.** Cabe resaltar la importancia de la DFIT como problema de salud en la región de los Altos de Jalisco, tanto para las familias como por los costos que implica al Sistema de Salud y Seguridad Social.

### Bibliografía.

- 1.Yescas P, Huertas-Vazquez A, Villarreal-Molina MT, Rasmussen A, Tusié-Luna MT, et al. *Founder effect for the Ala431Glu mutation of the presenilin 1 gene causing early-onset Alzheimer's disease in Mexican families.* Neurogenetics. 2006;7(3):195-200.
- 2.Murrell J, Ghetti B, Cochran E, Macías-Islas MA, Medina L et al. *The A431E mutation in PSENI causing Familial Alzheimer's Disease originating in Jalisco State, Mexico: and additional fifteen families.* Neurogenetics 2006;7(4):277-9.

## DELECIÓN DEL GEN *AUTS2*: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Rosa González-Arreola<sup>1</sup>, Vanessa Velasco-Lazalde<sup>1</sup>, Brissia Lazalde<sup>1,2</sup>

(1) Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Nutrición, UJED. Durango, Dgo. México (2)

Unidad de Investigación Biomédica, IMSS, Durango, Dgo. México

[brissial@hotmail.com](mailto:brissial@hotmail.com)

*Palabras clave: AUTS2, autismo, retraso global en el neurodesarrollo*

**Introducción.** La evaluación genética de individuos con desórdenes del neurodesarrollo, mediante secuenciación de nueva generación y microarreglos cromosómicos, ha permitido la identificación de una cantidad importante de nuevos genes candidatos para discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y retraso del desarrollo.<sup>(1)</sup>

El gen *AUTS2* (autism susceptibility candidate 2; MIM 607270) localizado en 7q11.22 se propuso como un gen candidato asociado a efectos sobre el neurodesarrollo, por el hallazgo de un caso de un par de gemelos con autismo, retraso en el desarrollo y epilepsia, portadores de una translocación que interrumpía el gen *AUTS2*. Desde entonces, se han descrito otros casos en los que mutaciones en este gen se han asociado a manifestaciones clínicas similares.<sup>(2,3)</sup>

**Objetivo:** Describir el primer caso de un paciente Mexicano con una delección del gen *AUTS2*.

**Paciente y Métodos.** Paciente masculino de 4 años 2 meses de edad, producto de la 4a gesta, madre de 29 años y padre de 43 años de edad, no consanguíneos. Embarazo con antecedente de amenaza de aborto y de parto pretérmino. Obtenido por parto eutócico a las 40 semanas de gestación, sin complicaciones, peso de 3,060 g y talla de 49 cm.

A los 4 meses de edad, se detecta falla en el crecimiento, se diagnostica hipotiroidismo y se refiere al servicio de genética. A la exploración física a los 17 meses de edad, se observa talla de 72 cm (<p3), peso 7.9 kg (<p3) y perímetro cefálico de 42 cm (<p3). Además, se observa retraso global en el neurodesarrollo, con predominio en el área del lenguaje, hipotonía generalizada, facies cuadrada con implantación alta del cabello, frente amplia, cejas anchas, puente nasal ancho, telecanthus, filtrum corto, boca pequeña, paladar alto y ojival, micrognatia con mentón en punta, pabellones auriculares de baja implantación y antevertidos, criptorquidia derecha, camptodactilia en quinto dedo izquierdo. Se le realizó cariotipo en el cual reportaron un complemento cromosómico normal 46,XY sin anomalías numéricas o estructurales aparentes.

Neuropediatría observa hipotonía axial, normorreflexia, TAC de cráneo simple con atrofia corticocortical global de predominio temporal izquierdo. Además la madre refirió que el niño presentaba intolerancia al ruido.

El servicio de cardiología realizó ecocardiograma en el cual se observó una CIA ostium secundum de 5.4 mm sin repercusión hemodinámica.

Por las características clínicas se solicitó CGH para descartar variaciones en el número de copias (CNV).

Se realiza extracción de ADN de sangre periférica (Gentra® Puregene® Blood Kit, Qiagen®), para realizar

microarreglo de CGH mediante el uso de la plataforma CGX-HD.

**Resultados.** Se detectó una delección de 0.034 Mb en la región cromosómica 7q11.22, que abarca los exones 7 al 17 del gen *AUTS2* correspondiente a:

arr[GRCh19] 7q11.22(70,217,747\_70,251,859)x1.

**Discusión.** El gen *AUTS2* también conocido como el “activador de la transcripción y regulador del desarrollo” (HGNC # 14262), se localiza en el cromosoma 7q11.22, está constituido por 19 exones y se extiende 1.2 Mb, codifica una proteína de 1,259 aminoácidos que tiene un papel importante en procesos del neurodesarrollo prenatal, como la formación de sinapsis, ensamblaje de circuitos neuronales y la formación de distintas áreas corticales.<sup>(3)</sup>

Hasta la fecha se han reportado aproximadamente 50 casos con interrupciones patogénicas en el gen *AUTS2*, la mayoría involucran delecciones de uno o más exones del gen. Hasta donde sabemos este es el primer reporte de un caso de un paciente Mexicano.

Beunders et. al. en 2013, describieron 13 casos en los cuales se observó un fenotipo sindrómico variable que incluye discapacidad intelectual, autismo, talla baja, microcefalia, parálisis cerebral y dismorfias faciales.<sup>(2)</sup> El presente caso comparte algunas de las características previamente descritas.

**Conclusiones.** Si bien aún contamos con poca información sobre la correlación genotipo-fenotipo resultante de las distintas interrupciones del gen *AUTS2*, cabe resaltar la importancia de la identificación de dismorfias faciales en pacientes con trastornos neurológicos como el autismo o el trastorno por déficit de atención y la realización de estudios que identifiquen CNV con el objetivo de explicar dichos rasgos y poder brindar un adecuado manejo y asesoramiento genético a las familias.

### Bibliografía.

1. Sengun, E., Yararbas, K., Kasakyan, S., Alanay, Y. (2016). *AUTS2* Syndrome in a 68-year-old female: Natural history and further delineation of the phenotype. *Am. J. Med. Genet. Part A*, 170(12), 3231-3236.
2. Beunders, G., Van De Kamp, J., Vasudevan, P., Morton, J., Smets, K., et. al. (2016). A detailed clinical analysis of 13 patients with *AUTS2* syndrome further delineates the phenotypic spectrum and underscores the behavioural phenotype. *J. Med. Gen.* 53(8), 523-532.
3. Hori, K., & Hoshino, M. (2017). Neuronal migration and *AUTS2* syndrome. *Brain sciences*, 7(5), 54.
4. Sultana, R., Yu, C. E., Yu, J., Munson, J., Chen, D., et. al. (2002). Identification of a novel gene on chromosome 7q11.2 interrupted by a translocation breakpoint in a pair of autistic twins. *Genomics*, 80(2), 129-134.

## NUEVA VARIANTE EN EL GEN *MIDI*, ASOCIADA A FENOTIPO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE OPITZ.

Maryangel Perea Cabrera <sup>(1)</sup>, Javier T. Granados Riverón <sup>(2)</sup>, Begonia Segura Stanford <sup>(3)</sup>, Julio Erdmenger Orellana <sup>(3)</sup>, Arturo López Yañez-Blanco <sup>(1)</sup>, Rocío Sánchez Urbina <sup>(1)</sup>

[maryanmed@hotmail.com](mailto:maryanmed@hotmail.com), [rs\\_urbina@yahoo.com.mx](mailto:rs_urbina@yahoo.com.mx)

Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(1)</sup>, Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(2)</sup>, Departamento de Cardiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(3)</sup>.

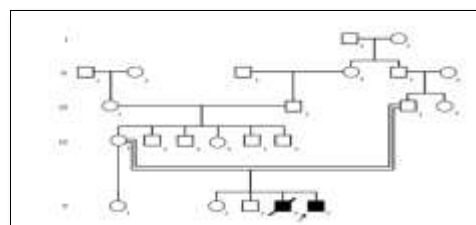
*Palabras Clave: MIDI, Síndrome de Opitz, Conexión Anómala Total de Venas Pulmonares.*

**Introducción.** El síndrome de Opitz tipo I (MIM # 300000) con herencia ligada al cromosoma X. Se origina por mutaciones en el gen *MIDI* con locus en Xp22.2, codifica para la proteína Midline 1. Variantes patogénicas se han asociado a defectos de la línea media con expresividad variable con o sin deficiencia intelectual, las características clínicas se presentan en diferentes proporciones como hipoplasia cerebelar, frontal amplio, implantación anómala de los pabellones auriculares, fisuras faciales, fistula traqueo esofágica e hipospadias (1), alteraciones cardiovasculares descritas incluyen: defectos septales, persistencia de conducto arterioso, estenosis e hipoplasia de la arteria pulmonar, coartación de la aorta, vena cava superior persistente, corazón izquierdo hipoplásico y doble salida del ventrículo derecho (2). Sin embargo, hipertelorismo se presenta en el 100% de los casos. Se encontró una familia consanguínea, con dos hijos afectados por Conexión anómala Total de Venas Pulmonares (CATVP), hipertelorismo y frontal amplio (Fig. 1 y 2). Ante el antecedente de consanguinidad y el cuadro clínico se realizó secuenciación de siguiente generación de tipo exoma al caso índice (Fig. 1).

**Objetivo:** Determinar variantes patológicas asociadas a un fenotipo cardiovascular en un paciente con síndrome de Opitz.

**Material y Métodos:** Se realizó secuenciación masiva en paralelo utilizando los reactivos SureSelectXT Reagent library preparation kit (Agilent®) y kit de sondas comercial Agilent Clinical Research Exome. Se analizaron los archivos BAM, realizando un análisis interpretativo de los genes de la librería del exoma.

**Resultados.** Se encontró una variante previamente no reportada en el gen *MIDI*, consistente en un cambio C>T608 que en la proteína provoca Arg203Gln, afectando la conformación del dominio B-Box 2 del gen, el cual presenta una estructura en dedos de zinc y se asocia con la interacción entre el dominio B-Box 1 y la proteína  $\alpha 4$ , así mismo presenta actividad de ubiquitin ligasa (3).



**Figura 1. Genealogía: Individuos V4 y V5 concordantes para CATVP**



**Figura 2. Individuo V4(a) y V5 (b), nótese el hipertelorismo y frontal amplio en ambos pacientes.**

**Discusión.** Hasta el momento no se tiene una asociación fenotipo-genotipo en el síndrome de Opitz; sin embargo, esta nueva variante afecta la función de la proteína y se asocia a un fenotipo facial mínimo y a CATVP, cardiopatía que no había sido reportada previamente en el síndrome.

**Conclusión:** Se encontró la variante C>T608 del gen *MIDI* asociada al síndrome Opitz I.

**Bibliografía:** 1. De Falco F, Cainarca, S, Andolfi, G, Ferrentino R, Berti C, et al. 2003, Am J Med Gen 120A:222–228 .

2. Cheng Y, Huang J, Law K, Chan Y, Yeung T, Wai K, 2014, Clin Chimica Acta 436: 140–142.

3. So J, Suckow V, Kijas Z, Kalscheuer V, Moser B, et al. 2005. Am J Med Genet A 132(1):1-7.

4, Wright K, Du H, Massiah M. 2017, The FEBS Journal 284:2183–2193.



## MIOPATIA RELACIONADA A VARIANTE EN EL GEN *MYH7* REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Dulce Michelle Cruz Valle<sup>1</sup>, Oliver de la Torre García<sup>1</sup>, Melania Abreu González<sup>2</sup>, Juan Manuel Santana López<sup>1</sup>,  
 Ramón Eduardo Salgado Sangri<sup>1</sup>, Claudia Paola Fernández Luna<sup>1</sup>, Mariana Reyes Rosales<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Naval de Alta Especialidad, <sup>2</sup>Laboratorio de Secuenciación Masiva, Genos Médica  
[dulcinea.dulce@hotmail.com](mailto:dulcinea.dulce@hotmail.com), [marianareyesrosales@gmail.com](mailto:marianareyesrosales@gmail.com)

*Palabras clave: MYH7, distrofia muscular, miosinopatía, cadena pesada de miosina*

**Introducción:** El gen *MYH7* codifica para la subunidad  $\beta$  de la cadena pesada de la miosina de clase II, se expresa en las fibras musculares lentas tipo 1 (1). Las variantes patogénicas en el gen *MYH7* se asocian a la miopatía por almacenamiento de miosina (MSM), distrofia muscular distal Laing (LDM), cardiomiopatía hipertrófica 1, cardiomiopatía dilatada 1S y al síndrome escapulo-peroneo (2). El espectro clínico es muy variable, pero se asocian con debilidad muscular de inicio en la infancia. En la MSM la distribución de la debilidad muscular suele ser proximal, presentan dificultad para levantar los brazos por encima del nivel del hombro, caída del pie, lo que corresponde debilidad predominante de la cintura pélvica. El curso es progresivo y puede llegar a ser tan grave que algunos pacientes requieran ventilación asistida (2,3,4).

El presente trabajo tiene como objetivo describir un paciente con debilidad muscular progresiva cuya clínica, biopsia muscular y análisis molecular es compatible con una miopatía relacionada a *MYH7*.

**Descripción clínica:** Paciente masculino 12 años 2 meses, producto de gesta 1, madre de 28 años y padre de 35 años al momento de la concepción, referidos sanos, niegan consanguinidad y endogamia. Inicia a los 9 años con debilidad muscular, dificultad para la marcha y fatigabilidad. A la exploración física se encuentra conciente, reactivo, sin dismorfias faciales, cardiopulmonar sin compromiso, hipotrofia de cintura escapular, escapulas aladas, aumento de lordosis lumbar. Extremidades superiores hipotónicas, hipotrofia de predominio proximal, REMs 2+/4, fuerza proximal 4-/5, distal 4+/5. Extremidades inferiores hipotónicas e hipotróficas, REMs 2+/4+, fuerza proximal 4-/5, distal 4+/5, pie plano bilateral, marcha con base de sustentación amplia, incapacidad para la marcha en talon-punta. CK de 137 U/l. Ecocardiograma normal. Electromiografía reporta patrón miopático. Velocidades de conducción dentro de la normalidad. Biopsia de musculo deltoides con discreta desigualdad en el tamaño de las fibras, no aumento de la centralización nuclear, no infiltrados inflamatorios.

**Material y Métodos:** Debido al diagnóstico clínico de

distrofia muscular, se realizó análisis de exoma empleando el kit TruSeq Rapid Exome de Illumina con un análisis bioinformático en 116 genes asociados a desordenes musculares.

**Resultados:** Se identificó la variante descrita en la tabla 1.

**Tabla 1. Variante detectada en el gen *MYH7***

RefSeq	Proteína	Condición
NM_000257.3	NP_000248.2	
c.2258A>G	p.His753Arg	Heterocigoto

**Discusión:** La variante identificada en el gen *MYH7* fue clasificada como posiblemente patogénica siguiendo las recomendaciones de la ACMG (5) dado que: [PM1] se localiza en un dominio funcional de la proteína codificada, [PM2] no hay reportes de esta variante en las bases de datos poblacionales (ExAC) ni en la literatura, [PP2] se ubica en un gen con baja proporción de variantes benignas de sentido equivocado, [PP3] los análisis *in silico* con los software Mutation Tester y Polphen2 la predicen como

patogénica y [PP4] el fenotipo del paciente coincide con la enfermedad. La detección de una variante probablemente patogénica en *MYH7* apoya que sea el diagnóstico del paciente debido a que se ha propuesto que las miopatías relacionadas a este se caracterizan por un inicio en la niñez con progresión lenta y un fenotipo variable. La secuenciación de nueva generación es una herramienta muy útil en el diagnóstico molecular de las enfermedades neuromusculares.

### Bibliografía:

- Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco F, et al. 2016. *Orphanet J Rare Dis.*11(1):1–14.
- Tajsharghi H, Oldfors A. 2013. *Acta Neuropathol.* 125(1):3–18.
- Park J-M, Kim Y J, Yoo J H, et al., 2013. SciVerse Science Direct [Internet]. *Neuromuscular Disorders* 23, 580-586.
- Romero N B, Xie T, Malfatti E, et al. 2014. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;85:1149–1152.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier - Foster J, et al. 2015. *Genet Med.*17(5):405–24.

## SÍNDROME CANTÚ. REPORTE DE CASO.

María Angélica Ramírez-Hernández<sup>1</sup>, Luis Eduardo Figuera Villanueva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), <sup>2</sup>Centro Médico Nacional de Occidente  
UMAE Pediatría

[angelicaramhdz@gmail.com](mailto:angelicaramhdz@gmail.com) . [luisfiguera@yahoo.com](mailto:luisfiguera@yahoo.com)

*Palabras clave: síndrome Cantú, osteocondrodisplasia, hipertriosis*

**Introducción.** El síndrome Cantú (OMIM #239850), es un padecimiento autosómico dominante, descrito por primera vez por el Dr Cantú, *et al.*, en 1982 en una familia con 2 casos esporádicos<sup>1</sup>. Se caracteriza por hipertriosis, macrocefalia, apariencia facial gruesa, macrosomía al nacimiento, cardiomegalia, anomalías esqueléticas y retraso del desarrollo<sup>2</sup>. Se han descrito hasta el momento alrededor de 50 casos<sup>1</sup> y recientemente se han identificado mutaciones en el gen *ABCC9*<sup>3,4,5,6</sup> y una variante patogénica en el gen *KCNJ8*<sup>2</sup>. Presentamos un paciente con un cuadro clínico típico del síndrome Cantú.

**Reporte clínico.** El *propositus* es producto de gesta 1 de madre de 25 años G3 P1 A1 C1, padre de años, ambos sanos y no consanguíneos. Embarazo sin complicaciones. Nació por parto vaginal a las 40sdg, peso de 3630 gr, talla 58 cm, APGAR se desconoce. Dado de alta en binomio. Se inicia su estudio a los 3 años de edad, por retraso del desarrollo y facie engrosada e hipertriosis; se descarta presencia de enfermedad lisosomal. A la exploración física presenta discapacidad intelectual leve, hipertriosis generalizada, telecantho, puente nasal ancho, nariz pequeña, punta nasal bulbosa, labio inferior grueso, boca ancha. Presencia de miopía leve corregida con uso de anteojos. TAC con atrofia cortical difusa severa con amplio predominio fronto-temporal bilateral. Rx de cráneo reporta borde de cráneo engrosado, Rx de tórax con ligero ensanchamiento de costillas, silueta cardiaca aumentada de tamaño. Rx de manos con presencia de metafisis gruesa y diáfisis delgadas en antebrazos, edad ósea de acorde a la cronológica. Evaluado por cardiología, se refiere con función cardiaca normal.

**Conclusiones.** Cómo ya se mencionó hasta el momento se han descrito solamente 50 casos, de los cuáles en 22 de ellos se encontró una mutación en el gen *ABCC9*<sup>3,4,5,6</sup> y en un pequeño porcentaje una variante patogénica en *KCNJ8*<sup>7</sup>. Ambos se encuentran localizados en 12p12; el primero genera una proteína perteneciente a la superfamilia de transportadores de casete de unión a ATP (ABC)<sup>2,4</sup>; por lo que se ha sugerido pudiese ser un trastorno relacionado con canalopatías por alteraciones en los

canales de potasio<sup>4</sup>. Para el segundo gen la variante patogénica que se ha descrito ha resultado de significado incierto; ya que no se ha logrado correlacionar del todo con la sintomatología de los pacientes. En los pacientes donde se encontró la variante patogénica de *KCNJ8*, se observaron hallazgos como atrofia cerebral, alteraciones en la vasculatura cerebral y sistémica; además de la sintomatología típica del síndrome. Se ha propuesto también la existencia de microdeleciones crípticas subtelo méricas como etiología del síndrome las cuáles han sido analizadas mediante arrays sin poder encontrar relación alguna.

Los diagnósticos diferenciales incluyen enfermedades por depósito lisosomal como MPS I, II, IVA, III y alfa-manosidosis; así como síndrome de Beckwith-Wiedemann y acromegalia. La penetrancia en el Síndrome Cantú es completa con una incidencia igual entre hombres y mujeres.

### Bibliografía.

- 1.- Grange DK, Nichols CG, Singh GK. Cantú Syndrome and Related Disorders. 2014 Oct 2. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- 2.- Cooper PE, Reutter H, Woelfle J, Engels H, Grange DK, *et al.* Cantú syndrome resulting from activating mutation in the *KCNJ8* gene. *Hum Mutat.* 2014;35:809–13.
- 3.- Harakalova M, van Harssel JJ, Terhal PA, van Lieshout S, Duran K, *et al.* Dominant missense mutations in *ABCC9* cause Cantú syndrome. *Nat Genet.* 2012;44:793–6.
- 4.- van Bon BW, Gilissen C, Grange DK, Hennekam RC, Kayserili H, *et al.* Cantú syndrome is caused by mutations in *ABCC9*. *Am J Hum Genet.* 2012;90:1094–101.
- 5.- Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, *et al.* Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantú syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:231–6.
- 6.- Park JY, Koo SH, Jung YJ, Lim YJ, Chung ML. A patient with Cantú syndrome associated with fatal bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Am J Med Genet.* 2014;164A:2118–20.

## SÍNDROME DE MYHRE: LA EVOLUCIÓN DEL FENOTIPO.

Lizbeth Carolina Morales Ríos<sup>1</sup>, Marisol Ibarra Ramírez<sup>1</sup>, Gabriela Elizondo Cárdenas<sup>1</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Depto. de Genética Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL  
[lcmorarios@gmail.com](mailto:lcmorarios@gmail.com) , [m.ibarrar25@gmail.com](mailto:m.ibarrar25@gmail.com)

Palabras clave: Myhre, SMAD4, tejido conectivo

**Introducción.** El síndrome de Myhre (OMIM # 139210) es un trastorno multisistémico del tejido conectivo que involucra: alteraciones cardiovasculares, respiratorias, musculoesqueléticas, gastrointestinales y de la piel, que pueden ser progresivas, además de dismorfias faciales y talla baja <sup>(1)</sup>. Es un padecimiento con patrón de herencia autosómico dominante <sup>(1)</sup>. Fue descrito en 1981<sup>(2)</sup> y hasta la fecha se han reportado 69 casos <sup>(3)</sup>. Su prevalencia es desconocida. Variantes patogénicas en *SMAD4* (18q21.2) son causantes de este padecimiento, este gen codifica a una proteína de transducción de señal de la familia Smad, mediando rutas de señalización de TGFβ y BMP <sup>(4)</sup>. El presente reporte describe las características clínicas y evolución del fenotipo de un paciente con Síndrome de Myhre.

**Caso Clínico.** Paciente masculino, de 10 años de edad, producto de la segunda gesta de padres no consanguíneos. Sin antecedentes heredofamiliares de relevancia. Durante su control prenatal se diagnosticó RCIU al 7º mes. Se obtiene vía cesárea, a las 37 semanas de gestación, con peso bajo para la edad gestacional. Se refiere crecimiento y desarrollo aparentemente normal. A los 3 años se inicia su estudio por trastorno de conducta, déficit de atención e hiperactividad y dismorfias faciales. Posteriormente se diagnostica hipoacusia conductiva leve y disfunción tubaria bilateral. Es valorado por Departamento de Genética a los 4 años 5 meses y se solicita cariotipo, el cual se reporta normal (46,XY); se evaluó por neuropediatría y se maneja con diagnóstico de déficit de atención e hiperactividad. Fue valorado por Cardiopediatría, quien descartó alteraciones cardiovasculares. Suspende sus evaluaciones por el servicio de Genética y regresa a la consulta a la edad de 10 años, continúa con trastornos de la conducta y bajo rendimiento escolar, hipoacusia conductiva la cual a progresado a moderada, disfunción tubaria bilateral y se agrega limitación en los rangos de movimientos de las articulaciones de hombros, codos y rodillas. A la exploración física de los 10 años se encuentra paciente con hipoacusia y voz nasal. Cráneo braquicéfalo, frente alta, cejas rectas, fisuras palpebrales cortas, ojos profundos, puente ancho, columna corta. Hipoplasia

medio facial, filtrum corto, poco marcado, labio superior delgado en comparación del inferior. Pabellones auriculares redondos, con antehélix prominente. Cuello corto, tórax ancho. Extremidades superiores simétricas con limitación de los arcos de movimiento a nivel de hombros y codos, braquidactilia, camptodactilia del 5to dedo bilateral. Extremidades inferiores simétricas con limitación a la extensión a nivel de rodillas, primer orjejo ancho bilateral. Ecocardiograma a los 10 años de edad, reporta hipertrofia leve de ventrículo izquierdo moderada, estenosis e insuficiencia leve de válvula aortica.

**Material y Métodos.** De una muestra de sangre en papel filtro, se realizó la extracción de DNA y posteriormente la secuenciación del Exoma Clínico (Illumina®). El ADN genómico fue fragmentado enzimáticamente y las regiones de interés fueron enriquecidas selectivamente por medio de sondas dirigidas contra las regiones codificantes de 6700 genes de relevancia clínica conocida. Se consideraron todas las variantes patogénicas reportadas en HGMD®, ClinVar y CentoMD® y la base de datos gnomAD.

**Resultado.** Se identificó una variante patogénica en el gen *SMAD4*, c.1498A>G (p.Ile500Val), la cual fue confirmada mediante secuenciación Sanger.

**Discusión y Conclusión.** El síndrome de Myhre es un padecimiento genético de frecuencia desconocida y el diagnóstico en los primeros años de vida de estos pacientes resulta un reto, ya que el cuadro clínico clásico es más evidente en etapas más tardías, el presente reporte describe la evolución de las características clínicas en un paciente con síndrome de Myhre y su diagnóstico molecular.

### Bibliografía.

1. Starr LJ, et al. Myhre syndrome: clinical features and restrictive cardiopulmonary complications. 2015. *Am J Med Genet Part A*. 167:2893-2901
2. Le Goff C, Michot C, Cormier-Daire V. Myhre syndrome. 2014. *Clinical Genetics*. 85:503-513.
3. Garavelli L, et al. Natural history and life-threatening complications in Myhre syndrome and review of the literature. 2016. *Eur J Pediatr*. 175:1307-1315.

## NUEVA VARIANTE PATOGENICA DEL SÍNDROME MICPCH: MICROCEFALIA CON HIPOPLASIA PONTOCEREBELOSA

Ana Cecilia Jara Ettinger<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Melania Abreu González<sup>2</sup>, Víctor Missael Flores López<sup>2</sup>, Fernando Fernández Ramírez<sup>3</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>4</sup>, María Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>, Haydee Rosas Vargas<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund, CMN Siglo XXI, IMSS. <sup>2</sup>GENOS Médica, centro especializado en genética. <sup>3</sup>Servicio de genética del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga <sup>4</sup>Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS. Correo: anacecijara@gmail.com

*Palabras clave: microcefalia, hipoplasia pontocerebelosa, CASK.*

### Introducción

El gen *CASK* localizado en Xp11.4 codifica para una proteína cinasa de serina dependiente de calcio/calmodulina. Su función incluye potenciar la actividad transcripcional de *TBR1*, que a su vez regula la expresión de Reelina (*Reln*), factor clave en la migración y laminación neuronal (1). Las variantes patogénicas de *CASK* causan discapacidad intelectual, microcefalia e hipoplasia pontocerebelar (MICPCH; OMIM: #300749) cuyo modelo de herencia es dominante ligado al cromosoma X.

### Descripción del caso clínico.

Femenino de 6 años de edad con antecedente de retraso en desarrollo psicomotor, crisis convulsivas y *microcefalia*. Padres sanos no consanguíneos. A los 7 meses de gestación se informa restricción del crecimiento. Nace a término vía cesárea debido a oligohidramnios. Peso y talla al nacer normal para la edad gestacional, Apgar 8/9. A la exploración física se encuentra perímetro cefálico a -7.8 desviaciones estándar, frente estrecha, inclinada en sentido posterior, punta de la nariz ancha dirigida en sentido inferior, micrognatia y macrotia.

### Material y Métodos.

Se realizó resonancia magnética cerebral y cariotipo en sangre periférica a una resolución de 400 bandas. Asimismo se empleó el panel de discapacidad intelectual DI-GeneProfile® (Sistemas Genómicos S.L.) dirigido a 505 genes asociados a esta condición. Las variantes identificadas fueron analizadas empleando snpEff/snpSift por un bioinformático calificado.

### Resultados

En la resonancia magnética cerebral se encontró hipoplasia cerebelosa y pontina. El resultado del cariotipo en sangre periférica fue 46,XX[30]. Tras el análisis bioinformático del panel génico se encontró una delección de guanina en estado heterocigoto en el nucleótido número 433 (c.433delG) ubicado en el exón 6 de *CASK* (OMIM: \*300172), causando un corrimiento en el marco de lectura (p.His145fs) que produce una proteína de menor tamaño.



**Fig 1. (A) Resonancia magnética cerebral Hipoplasia pontina y cerebelosa. (B) Caso índice**

### Discusión

La variante encontrada no ha sido reportada previamente en bases de datos, sin embargo, con base en los lineamientos establecidos por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica se clasifica como una variante patogénica con un grado de evidencia muy sólido (PVS1), ya que se trata de una variante nula (corrimiento en el marco de lectura) en un gen en el que la pérdida de función es un mecanismo conocido de la enfermedad. La predicción *in silico* apoya el efecto deletéreo (PP3) (2). Esta delección heterocigota en *CASK* podría ser suficiente para explicar el fenotipo de la paciente, no obstante, no existen estudios funcionales publicados que lo comprueben. Se debe realizar secuenciación Sanger para corroborar el hallazgo reportado.

### Conclusiones

El fenotipo de microcefalia grave e hipoplasia pontocerebelosa de nuestra paciente podría estar explicada por la presencia de la delección de guanina encontrada en el gen *CASK* el cual presenta heterogeneidad alélica, que se relaciona con un amplio espectro de fenotipos (3). Será importante realizar la confirmación de la variante patogénica, para brindar un asesoramiento genético integral.

### Agradecimientos

A la paciente, familiares y a sistemas genómicos.

### Bibliografía

1. Francesca Cristofoli, et al. 2018. *Human Mut.* 39 (99).
2. Sue Richards et al, 2015, *Genet Med.* 17(5).
3. Shin Hayashi, et al. 2017. *Plos One.*



## ENFERMEDAD DE PYLE, DESCRIPCION DE UN CASO CLÍNICO

Martínez Méndez José Hilario, Ruiz Cruz Eugenia Dolores Dolores, Olivares Bernal Grecia Cecilia.

Departamento de Genética del Hospital General, Centro Médico Nacional la Raza, IMSS

[joshilario.25@gmail.com](mailto:joshilario.25@gmail.com), [draeugenia.ruiz@gmail.com](mailto:draeugenia.ruiz@gmail.com)

*Palabras clave: displasia metafisiaria, enfermedad de Pyle, matraz Erlenmeyer*

**Introducción.** La enfermedad de Pyle (EP, MIM #265900) es una displasia metafisiaria de curso benigno, descrita en 1931 por Edwin Pyle, cirujano pediátrico de Connecticut, desde entonces se han descrito poco más de 30 casos genuinos en diferentes poblaciones. (1) Se trata de una entidad rara con patrón de herencia autosómico recesiva, caracterizada por retraso de la erupción dental, disminución de la densidad ósea, expansión de isquión y pubis, genu valgo de moderada a severa y características radiológicas, actualmente se ha relacionado con mutaciones en el gen *sFRP*, un inhibidor de la vía Wnt (2).

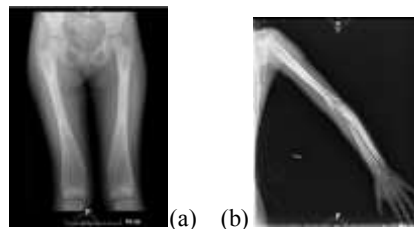
El objetivo de ese trabajo es describir el caso de una paciente con el cuadro clínico característico y dar a conocer la importancia de reconocer las características clínicas y radiológicas como un diagnóstico diferencial a pesar de su rareza.

**Material.** Se analizó la historia clínica de la paciente, así como estudios complementarios que comprenden biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, metabolismo óseo, ultrasonido abdominal, serie radiológica ósea, tamiz metabólico, cuantificación enzimática para descartar enfermedades lisosomas del tipo mucopolisacaridosis y enfermedad de Gaucher.

**Resultados.** Femenina de 6 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares y perinatales de importancia. La madre sólo refirió caídas frecuentes y dolor recurrente de extremidades inferiores. A la exploración física: talla 1.09 m, peso 17.8 kg, resto sin relevancia. Se observa trastorno del lenguaje, valoración neurológica con EEG y tomografía de cráneo normales, valoración neuropsicología IC 68. En laboratorios se aprecia sólo elevación de fosfatasa alcalina (431 mg/dl), el resto dentro de normalidad. En la figura 1 se muestra radiografía de extremidades inferiores con características clásicas.

**Discusión.** La paciente cuenta con talla en percentil bajo normal para la edad, los datos radiológicos se caracterizan por una expansión metafisiaria de los huesos largos y un adelgazamiento cortical con el típico aspecto de “matraz de Erlenmeyer” (1).

Sin embargo, esta apariencia puede ser atribuida a otras entidades con características distintivas, entre ellas, la displasia tipo Engelman, el síndrome de Cantú, la displasia tipo Braun-Tinschert, la osteopetrosis infantil, entre otras.



**Fig. 1.** (a) Radiografía de fémur donde se evidencia clásica forma de “matraz Erlenmeyer”, (b) Radiografía de extremidad superior izquierda expansión de metacarpos y falanges.

Así mismo se consideraron desórdenes metabólicos como la enfermedad de Gaucher que fue descartada por estudios de cuantificación enzimática y secuenciación, la de Niemann-Pick tipo B y las talasemias (3). Además en la EP todos los huesos largos pueden estar afectados con adelgazamiento cortical metafisiaria, grosor cortical normal de parte media de diáfisis, encorvamiento de tibia y expansión distal de metacarpo. Esta entidad ha cobrado relevancia al descubrirse que la mutación de *sFRP* evidencia un control diferencial en la homeostasis del hueso cortical y trabecular a través de la vía WNT, al inhibir tanto la vía canónica como la no canónica, participando en el modelado y remodelado óseos en la etapa postnatal, teniendo a la EP como la expresión de su disfunción (4).

**Conclusiones.** La paciente cuenta con los datos clínico-radiológico, el diagnóstico de la entidad es de suma importancia para el asesoramiento genético y seguimiento.

### Bibliografía

- Galada C, Shah H, Shukla A, Girisha K. A novel sequence variant in SFRP4 causing Pyle disease. *Journal of Human Genetics*. 2017;62(5):575-576.
- Arbolea L, Queiro R, Alperi M, Lorenzo J, Ballina J. Enfermedad de Pyle: un modelo humano de homeostasis corticotrabecular diferenciada. *Reumatología Clínica*. 2018;1182:1-3.
- Simsek Kiper P, Saito H, Gori F, Unger S, Hesse E, Yamana K et al. Cortical-Bone Fragility Insights from sFRP4 Deficiency in Pyle's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(26):2553-2562.
- Faden M, Krakow D, Ezgu F, Rimoin D, Lachman R. The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009;149A(6):1334-1345.



## REPORTE DE UN CASO: SÍNDROME DE WARBURG MICRO TIPO 1

Edith Adriana Pérez González

[editha1412@yahoo.com.mx](mailto:editha1412@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: RAB3GAP1, síndrome de Warburg micro tipo 1, herencia autosómico recesivo*

**Introducción.** El síndrome de Warburg Micro es un raro síndrome autosómico recesivo caracterizado por microcefalia, microftalmia, microcórnea, cataratas congénitas, atrofia óptica, displasia cortical, en particular hipoplasia del cuerpo calloso, retraso mental severo, diplejía espástica e hipogonadismo.

El objetivo del trabajo es establecer un diagnóstico temprano para un seguimiento y vigilancia oportuna de posibles complicaciones, así como para establecer riesgos de recurrencia en la familia al ser un caso de novo.

**Material.** Paciente masculino de 5 meses, gesta 2, nace a las 35 SDG, vía cesárea por ruptura prematura de membranas, de padres no consanguíneos, sin isonimia, ni endogamia, sanos, sin antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual. Enviado a genética por oftalmología a los 3 meses con los diagnósticos de catarata congénita bilateral, sinequias posteriores, microftalmos, degeneración retiniana. A la exploración física longitud y peso p<3, perímetro cefálico p 3-15, presenta pupilas pequeñas, hipotonía, parálisis espástica leve, criptorquidia bilateral, micropene. Neuroimagen: Volumen encefálico menor a lo habitual. Perfil TORCH, zika: Negativo. Tamiz metabólico ampliado: Negativo.

**Métodos.** Se realiza en la muestra de ADN extraída a partir de sangre periférica, un estudio de secuenciación masiva del exoma humano con objeto de identificar las variantes genómicas en 123 genes seleccionados.

**Resultados.** Se encuentra mutación nonsense en el gen *RAB3GAP1*, en el exón 2, c.68G>A, p.(Trp23\*), en estado homocigoto, probablemente Patogénica, ID dbSNP rs145829300.

**Discusión.** La presencia de mutaciones en *RAB3GAP1* se asocia, con un patrón de herencia autosómico recesivo, al síndrome de Warburg micro tipo 1 (MIM#600118) (1). La variante identificada en homocigosis en la muestra del paciente se trata de una variante de pérdida de función que genera un codón de parada prematuro.

Este cambio podría dar lugar a la degradación del ARN a través de la ruta NMD (Nonsense Mediated Decay), mecanismo de vigilancia celular del ARN mensajero que evita la expresión de proteínas truncadas o erróneas, o bien generar una proteína truncada con un efecto dominante negativo. Esta variante ha sido previamente registrada en la base de datos ClinVar (Variation ID: 450518) como una variante probablemente patogénica. Asimismo, se ha descrito en la base de datos HGMD una variante patogénica de pérdida de función localizada en el mismo codón y asociada al síndrome de Warburg micro en una familia francesa, habiéndose identificado en heterocigosis compuesta con otra variante.

**Conclusiones.** En todos los casos se deberá de establecer el grado de asociación de la variante identificada con la clínica del paciente estudiado, pues, aunque nuestro paciente tiene una variante probablemente patogénica presenta los datos clínicos de la patología. El diagnóstico genético temprano de una patología de dicho origen favorece la adopción de prácticas terapéuticas que pueden conducir a la moderación de alguna de sus manifestaciones clínicas, así como a la toma de decisiones reproductivas informadas por parte de los progenitores.

**Agradecimientos.** A los familiares del paciente, por su constancia y apoyo.

**Bibliografía.** 1. Handley M. & Sheridan E. GeneReviews® [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475670/>

## MUTACIÓN DE NOVO RECURRENTE EN EL GEN *ATPIA3* EN UNA PACIENTE MEXICANA CON HEMIPLEJÍA ALTERNANTE DE LA INFANCIA DETECTADA POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN

Carolina Isabel Galaz Montoya<sup>1</sup>, Sofía Alcaraz Estrada<sup>2</sup>, Leopoldo García Montaña<sup>3</sup>, Juan Carlos Zenteno<sup>3,4</sup>, Raúl Eduardo Piña Aguilar<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infantil del Estado de Sonora, <sup>2</sup>Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", <sup>3</sup>Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", <sup>4</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, <sup>5</sup>Universidad de Aberdeen, <sup>6</sup>Harvard

*Palabras clave: Parálisis congénita, distonía, hemiplejía, neurogenética, trastornos del movimiento*

**Introducción:** Los trastornos del movimiento pediátricos son un reto diagnóstico debido a la gran heterogeneidad que presentan y la similitud de sus características clínicas. Mutaciones que afectan el gen *ATPIA3* han sido asociadas con un grupo de fenotipos neurológicos relacionados, que incluyen cuatro síndromes bien descritos: Distonía-parkinsonismo de inicio rápido (RDP), hemiplejía alternante de la infancia (AHC), y síndrome de ataxia cerebelar, arreflexia, pie cavo, atrofia óptica y sordera neurosensorial (CAPOS)(1). El objetivo del trabajo es reportar las características clínicas y genéticas del primer caso de AHC confirmado en Latinoamérica.

**Materiales y Métodos:** Femenina de 5 años con trastornos del movimiento, referida a genética por hiperamonemia y una posible acidemia orgánica. Se realizó evaluación clínica integral y se tomaron muestras de sangre para secuenciación de nueva generación con un panel de enfermedades mendelianas con el objetivo de obtener un diagnóstico final.

**Resultados:** Caso clínico: Femenina de 5 años, originaria de Mochis, Sinaloa, hija de padres jóvenes aparentemente sanos, no consanguíneos. La paciente presentó retraso en el desarrollo psicomotriz durante su primer año de vida, adquirió sostén cefálico a los 8 meses de edad, y logró sentarse al año de vida, desarrolló lenguaje fluido a los 17 meses de edad. Actualmente, no logra deambulación sin apoyo. Debutó con un episodio de hemiplejía alternante temporal con movimientos oculares anormales a la edad de 8 meses y fue mal diagnosticada como epilepsia, iniciando manejo con anticonvulsivos. La paciente continuó presentando episodios de hemiplejía, aumentando de severidad y frecuencia con el tiempo. Se solicitó un estudio de amonio en sangre, encontrándose fuera de rango: 150 a 172  $\mu\text{mol/L}$  (31-123  $\mu\text{mol/L}$ ). Fue referida a genética al no mostrar mejoría con el tratamiento anticonvulsivo, además de agregarse compromiso motor, grueso y fino. La secuenciación de nueva generación identificó una variante de sentido equivocado c.G2839A(p.G947R) en el exón 21 del gen *ATPIA3* (NM\_152296). Esta variante ha sido reportada como patogénica en la base de datos Clinvar y en la literatura (2)

**Discusión y conclusiones:** En esta paciente, los niveles elevados de amonio distrajeron al cuerpo médico durante años del diagnóstico correcto; sin embargo, con un cuidadoso examen clínico fue evidente que la paciente no presentaba crisis metabólicas y que las crisis no estaban relacionadas con consumo de proteínas. Usando un abordaje basado en secuenciación de nueva generación logramos establecer el diagnóstico de AHC. Esta paciente es probablemente el primer caso de AHC diagnosticado en América Latina. La variante p.G947R ha sido reportada previamente en otros grupos étnicos (3) y es interesante que puede ser considerada una variante *de novo* recurrente apoyando la presencia de un *hotspot* mutacional en este gen. Es importante el reporte constante de pacientes con este síndrome ultra raro con el fin de elaborar una correlación genotipo-fenotipo detallada, debido a la alta expresividad variable de este padecimiento. La AHC es un padecimiento subdiagnosticado que requiere de mayor conciencia por parte de pediatras y neurólogos con el fin de que sospechen esta enfermedad durante las evaluaciones clínicas de trastornos del movimiento. Un fenotipo facial sutil pero característico está emergiendo, y los clínicos deben estar enterados de la combinación de hemiplejía, epilepsia y este fenotipo facial característico durante su evaluación médica (4). Nuestra paciente se encuentra mejorando con el tratamiento con flunarizina y con la restricción de detonantes, y esto ejemplifica la importancia de un diagnóstico correcto y oportuno.

**Agradecimientos:** Se agradece a la paciente y su familia por su contribución.

### **Bibliografía:**

(1) Sweney MT, Newcomb TM, Swoboda KJ. The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with *ATPIA3* mutations, Alternating Hemiplegia of Childhood, Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol* 2015; 52:56-64. (2) Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. De novo mutations in *ATPIA3* cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet* 2012; 44:1030-4. (3) Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, et al. Clinical profile of patients with *ATPIA3* mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood—a study of 155 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10:123. (4) Gurrieri F, Tiziano FD, Zampino G, et al. Recognizable facial features in patients with alternating hemiplegia of childhood. *Am J Med Genet A* 2016;170:2698-705.

## DISCORDANCIA FENOTIPICA GENITAL EN TORACONFALOPAGOS

Autores: BQD Alberto Cortes García<sup>1</sup>, Dra. Rosalba Sevilla Montoya<sup>1</sup>, Dr. Javier Pérez Durán<sup>1</sup>, Dra. Mónica Auinga Ríos<sup>1</sup>, Dra. Yolotzin Valdespino<sup>2</sup>, Dra. Irma Eloísa Monroy Muñoz<sup>1</sup>

Departamento de Genética y Genómica Humana<sup>1</sup>, Departamento de Patología<sup>2</sup> Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

cortes.g.21@gmail.com, irmae4901@gmail.com

Palabras clave: gemelos acoplados, STR's, discordancia, monocigoto

**Introducción:** Los gemelos acoplados son una forma rara y extrema de hermanamiento monocigótico. La incidencia de gemelos unidos cae en el rango de 1: 50,000 a 1: 100,000 nacimientos vivos, con un 40-60% siendo nacidos muertos y alrededor del 35% de los nacidos vivos que no sobreviven más allá de las 24 horas. Se clasifican según el sitio de fusión. Los gemelos monocigóticos se forman a partir de un único cigoto que se divide en dos masas celulares separadas, cada una dando lugar a un individuo independiente.(1) El hermanamiento monocigótico ocurre al comienzo de la diferenciación celular en las primeras etapas de desarrollo, pero no está claro por qué algunos cigotos se dividen mientras que otros no.(2) El embarazo monocoriónico en humanos es usualmente se considera asociado solo con el hermanamiento monocigótico. Sin embargo, varios informes han revelado que los dicigóticos los gemelos también pueden compartir un corion durante el embarazo. Una quimera se define como un organismo que contiene diferentes células derivado de dos o más cigotos distintos.

En este trabajo presentamos el estudio de microsatelites en un caso de toraconfalopagos en el cual la autopsia revela embarazo gemelar monocorial monoamniótico, con placenta posterior grado 2 y un solo cordón umbilical.

### Material.

A la valoración al nacimiento en el servicio de Patología se observó:

G1) Peso: 2215 gramos, talla: 34cm, sexo ambiguo, microtia bilateral grado 2, paladar ojival, genitales se observa un falo.

G2) Peso: 2215gr, talla 33.5 cm, sexo femenino, paladar hendido, microtia bilateral grado 1, unidos a nivel de torax y abdomen, genitales fenotípicamente femeninos, presencia de cordón único.

Por la discordancia fenotípica en genitales externos entre los gemelos se decidió realizar estudio de STR's.

Obtención de muestra: Solución salina fisiológica. Extracción de DNA genómico: Proteinasa K a 20mg/uL (SIGMA), Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega). Cuantificación de DNA: Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) Análisis de STRs: AmpFLSTR™ Identifiler™ PCR Amplification Kit (Applied Biosystems), Secuenciador ABI 3130 (Applied Biosystems), GeneScan Software (Applied Biosystems).

**Metodología:** Se obtuvo una biopsia de piel de ambos gemelos toraconfalopagos. Se extrajo DNA genómico y se almacenó a -20°C hasta su uso posterior. Se determinó la concentración de DNA, así como las relaciones 260/280 y 260/230 de cada una de las muestras. Se diluyeron las muestras a una

concentración de 1ng/uL. Se realizó la amplificación y análisis de microsatelites (STR's). Se compararon los resultados obtenidos con los hallazgos clínicos.

### Resultados:

**Tabla 1: Perfil de algunos STR's analizados**

STRs	Gemelo 1	Gemelo 2
CSF1PO	325.43	325.32
D3S1358	128.63	128.59
TH01	6.3	6.3
TPOX	233.69	233.59
D18S51	286.23/290.03	286.13/289.88
AMEL	X (106.93)	X (106.84)
D5S818	152.42	152.36
FGA	24.2 /262	24.2 / 262

**Discusión:** El presente trabajo se enfoca en la revisión de un caso clínico de toraconfalopagos los cuales presentaban órganos sexuales diferentes. Con base en la literatura existen 2 posibles teorías. La primera, que se tratara de gemelos monocigotos, los cuales surgen a partir del mismo cigoto y por tanto comparten la misma información genética, pero por otro mecanismo, se hubiera generado dicha discordancia genital. La segunda teoría sugería, que se trataran de gemelos dicogotos, con información genética diferente, los cuales en alguna etapa del desarrollo embrionario sufrieran una fusión y por ende se econtraran unidos (2).

Se recurrió al ensayo de STRs para determinar cuál era la teoría correcta.(3) Los resultados muestran que los perfiles de STRs de ambos gemelos son iguales es decir comparten la misma información genética y que genotípicamente se trataba de dos individuos del sexo femenino, por lo cual se podría proponer que existen otros factores, posiblemente epigenéticos, que generaron que sus órganos sexuales fueran fenotípicamente discordantes.(4) Se requerirán estudios posteriores para poder comprobar esta teoría ya que el presente trabajo se limitó al análisis de STRs y la comparación de los resultados obtenidos con los hallazgos clínicos.

**Conclusiones:** Los toraconfalopagos estudiados son gemelos monocigotos con discordancia fenotípica genital.

**Agradecimientos.** Al departamento de genética y genómica humana del INPer

### Bibliografía:

1. Smith J, Treadwell MC, Berman DR. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2018;141(3):304-14.
2. Mutchinick OM, Luna-Munoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, et al. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2011;157C(4):274-87.
3. Lee HJ, Yoon SC, Ko JM, Seong MW, Park SS, Choi JS, et al. European journal of pediatrics. 2014;173(9):1249-52.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROMES PROGEROIDES, A PROPÓSITO DE UN CASO POR MUTACIONES EN *PYCR1*.

Janeth Araujo Cárdenas<sup>1</sup>, Oswaldo Contreras Sánchez<sup>1</sup>, Adameck Hernández Collazo<sup>2</sup>, Lessel Davor<sup>3</sup>, Regina Ávila Bretherton<sup>4</sup>, Jaime Asael López Valdez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, <sup>2</sup>Clínica de Genodermatosis, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, <sup>3</sup>Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, <sup>4</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán INCMNSZ.

jenny\_azul\_araujo@hotmail.com, Asesor: jasalo@hotmail.com

*Palabras clave:* Cutis laxa, *PYCR1*, progeroide.

**Introducción.** Los síndromes progeroides segmentales son un grupo de enfermedades monogénicas raras y heterogéneas caracterizadas por signos de envejecimiento prematuro en múltiples órganos y tejidos. Incluye al síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, cutis laxa tipo IIB, progeria de Nestor-Guillermo así como los descritos por mutaciones en los genes *BANFI*, *ZMPSTE24*, *FBN1*, *CAVI* y *POLR3A*. El síndrome de cutis laxa autosómico recesivo tipo IIB (ARCL2B) se debe a mutaciones en el gen *PYCR1* (17q25.3) que codifica para la enzima mitocondrial reductasa de carboxilato 5-pirrolina. Se ha relacionado a un fenotipo heterogéneo que se caracteriza por piel arrugada, delgada y transparente, con facies triangular y compromiso multisistémico (2).

**Objetivo:** Realizar el diagnóstico confirmatorio en un paciente con síndrome progeroide.

**Material y Métodos.** Previo consentimiento informado se realiza la descripción clínica y paraclínica de un paciente con síndrome progeroide, así como la secuenciación Sanger por métodos convencionales del gen *PYCR1* en el probando y sus padres.

**Resultados.** Masculino de 9 meses de edad, producto de la gesta cuatro, padres consanguíneos en cuarto grado, embarazo con presentación pélvica, obtenido por vía abdominal, APGAR 8/9, peso 1700 gr, talla 36cm, Capurro 34.4 semanas, hospitalizado por peso bajo, hiperbilirrubinemia, pielooftalmía renal, hernia umbilical e inguino-escrotal. Se refiere con retraso global del desarrollo, hipotónia, pelo fino y delgado, facies progeroide, triangular, ojos hundidos, micrognatia, pabellones de implante bajo y rotados hacia atrás (*figura 1A*), hipermovilidad articular, lipodistrofia generalizada, piel delgada, translúcida con venas superficiales y arrugadas, escroto hipoplásico, mano con dedos sobrepuestos (*figura 1B*), pie en mecedora y astrágalo vertical (*figura 1C*). Estudios detectaron cariotipo 46, XY, hipoplasia de cuerpo calloso, dolencia arterial cerebral, dilatación leve de arteria aórtica y pulmonar, displasia del desarrollo de la cadera, miopía moderada y alteración en la mecánica de la deglución. El fenotipo facial y tipo de herencia sugería ARCL2B; la secuenciación del gen *PYCR1* detectó cambio homocigoto patogénico ya reportado (1) c.769G>A, p.Ala257Thr y heterocigoto en los padres.

**Figura 1.** Fotos clínicas en las que se aprecia A. facies triangular con pelo escaso, B. mano con dedos sobrepuestos y C. pie en mecedora con piel delgada y venas superficiales.



**Discusión.** Aunque los síndromes progeroides son entidades clínica y molecularmente muy heterogéneas, el ARCL2B puede diferenciarse porque presenta facies triangular característica, pelo delgado y escaso, lipodistrofia, piel arrugada, delgada y translúcida con venas superficiales, retraso en el crecimiento intrauterino, malformaciones cerebrales y retraso del desarrollo. La piel laxa no es un hallazgo constante, ya que se ha reportado solo en un 14% de los pacientes ARCL2B menores de 1 año de edad (1).

**Conclusiones.** Se sugiere en todo paciente con síndrome progeroide con facies triangular, retraso en el crecimiento intrauterino y malformaciones cerebrales estudiar de primera instancia mutaciones en el gen *PYCR1*.

**Agradecimientos.** A la familia por participar en el estudio y al Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf por su apoyo en el estudio clínico y molecular.

### Bibliografía.

1. Reversade, et al. 2009. *Nat Genet.* 41:1016-1021.
2. Ritelli M, Palit A, Giocopuzzi E, Inamadar AC, Dordoni C, et al. 2017. *J Derm Sci.* 04: 1

## MOSAICISMO ANDROGENÉTICO/BIPARENTAL EN UN PACIENTE CON HAMARTOMA HEPÁTICO Y DISPLASIA MESENQUIMATOSA DE LA PLACENTA

Valeria D. Vicente Juárez, M.Yolotzín Valdespino Vázquez<sup>2</sup>, J.David Soriano Jiménez<sup>2</sup>, Irma E. Monroy Muñoz<sup>1</sup>, Javier Pérez Durán<sup>1</sup>, Mónica Aguinaga Rios<sup>1</sup>

Universidad Nacional Autónoma de México, Departamento de Genética<sup>1</sup>, Departamento de Patología<sup>2</sup>. Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes.

Correo electrónico: [valerdvj14@gmail.com](mailto:valerdvj14@gmail.com), [djavier40@gmail.com](mailto:djavier40@gmail.com)

*Palabras clave:* displasia mesenquimatosa, mosaico androgenético/biparental, hamartoma hepático

**Introducción.** La displasia mesenquimatosa (DM) de la placenta es una anomalía del desarrollo placentario caracterizada por placentomegalia con formaciones hidrópicas de las vellosidades troncales, estroma vellosa anormal y vasos fetales anormales en el estudio histológico. La DM comparte algunas características con el embarazo molar y estudios recientes indican que es ocasionada por un mosaico androgenético/biparental. El análisis inmunohistoquímico de la expresión de p57 (gen improntado de expresión materna), y el estudio molecular por medio de la amplificación de pequeños repetidos en tándem (STRs) permite identificar las características genéticas del mosaico androgenético/biparental; por lo que el objetivo del trabajo fue identificar los genotipos androgenético/biparental en diferentes poblaciones celulares de la placenta por medio de STRs y los patrones de expresión de p57 en un paciente con diagnóstico prenatal de displasia mesenquimatosa placentaria y tumor abdominal fetal (hamartoma).

**Materiales.** Paciente femenina de 28 años de edad, G2 C1 con un hijo vivo y sano. Pareja de 30 años, sano. No consanguíneos. Embarazo espontáneo referida al INPer a las 24.2 semanas por ultrasonido que refiere: Probable DM en placenta y feto con tumoración abdominal. Se sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) por lo que se interrumpió el embarazo y se obtuvo un recién nacido con cariotipo 46, XX.

**Métodos.** Se realizó un estudio histopatológico de la placenta y de la recién nacida. El tejido placentario se incluyó en parafina y se realizó inmunohistoquímica para identificar la expresión de p57. Para el análisis de STRs: se desparafinó un fragmento de tejido  $\approx 3\text{mm}^3$  con Xilol, se extrajo el DNA genómico total. Se realizó la amplificación y análisis de STRs con 10ng de DNA purificado mediante el kit de AmpFLSTR™ Identifiler™, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados obtenidos se complementaron con los hallazgos histopatológicos.

**Resultados.** Hallazgos patológicos: 1.-Autopsia: Femenino con peso: 740gramos, talla: 30cm, con diagnóstico anatomopatológico de hamartoma mesenquimatoso hepático y comunicación interventricular trabecular. 2.-Placenta: DM de la placenta con proliferación trofoblástica

semicircunferencial en vellosidades hidrópicas. P57 positivo en células del citotrofoblasto (Retención de p57), negativo (por lo tanto, androgenético) en células estromales vellosas (mesodermo extraembrionario). Asimismo, en los resultados de STRs se identificó un componente genético biparental en las células del citotrofoblasto y un componente monoparental androgenético en las células estromales vellosas (Tabla 1).

**Tabla 1.** STRs de muestras de tejido placentario.

	Citotrofoblasto	Estroma
	P57 positivo	P57 negativo
TH01	171, 187	187
D16S539	278, 285	278
D2S1338	315, 343	315
D21S11	210, 215	210
CSFIPO	329	329
D3S1358	120, 124	124
TPOX	233	233
D18S51	289, 310	310
AMEL	106	106
D5S818	147, 152	147

**Discusión.** A partir los hallazgos histopatológicos placentarios a través de la evaluación de la expresión de p57 (gen improntado de expresión materna), en el contexto de una DM como en nuestro caso, son altamente sugerentes de un mosaicismo biparental/androgenético; Por otro lado al analizar los alelos que contiene cada STRs (2), permite identificar el origen parental de las diferentes líneas celulares, por lo que apoyado en el diagnóstico patológico, se determinó un origen androgenético en las células estromales y un origen biparental en el citotrofoblasto. Dicho mosaicismo puede ser la base de varios trastornos asociados con la PMD, incluido el hamartoma mesenquimal hepático (HMH). Aunque aún no está bien definido el mecanismo por el cual esto es posible, se han descrito diferentes teorías (4).

**Conclusiones.** El estudio molecular de STRs y diagnóstico patológico mediante el análisis de la expresión de p57 permitió detectar un caso de mosaicismo androgenético/biparental.

**Agradecimientos.** A los Departamentos de Genética y Genómica Humana y de Patología por su apoyo.

### Bibliografía

1.- Galaz C, Razo G, Grether P, Aguinaga M. 2015. Perinatol Reprod Hum. 29 (3), 113-117.



## SÍNDROME CASAMASSIMA MORTON NANCE: REPORTE DE 3 CASOS NO RELACIONADOS

Cristian Irela Aranda Sánchez<sup>1</sup>, Sandra Olvera Molina<sup>1</sup>, Isabel Maryalexandra Rios Flores<sup>1</sup>, Jorge Román Corona Rivera<sup>1</sup>, Olivia Blancas Jacobo<sup>2</sup>, Christian Peña Padilla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Guadalajara, Jalisco. <sup>2</sup>Servicio de Neonatología, Unidad especializada para la atención obstétrica y neonatal. christian.pena@academicos.udg.mx

*Palabras clave: Disostosis espondilocostal, atresia anal, anomalías urogenitales.*

**Introducción.** El síndrome de Casamassima Morton Nance (SCMN), OMIM: 123445 (1), pertenece al grupo de las disostosis espondilo-costales (DEC), que son anomalías de segmentación del esqueleto axial y representan un grupo heterogéneo con diversos diagnósticos. Anthony C. Casamassima *et al.*, describieron dos hermanos con DEC, asociada a anomalías anales y urogenitales con antecedente de consanguinidad, siendo clasificado como una enfermedad autosómica recesiva (2). En total, se han descrito 7 pacientes con SCMN, pero hasta el momento no se ha establecido el gen responsable de ésta entidad. Objetivo: Describir a 3 pacientes no relacionados con diagnóstico clínico de SCMN.

### Reporte clínico

**Caso 1.** Masculino, producto de la gesta 2. Madre de 18 años, sana. Padre de 18 años, con cardiopatía no especificada. Embarazo normoevolutivo. Nace vía vaginal de 39.1 semanas de gestación (SDG), Apgar 8, presentó cianosis y dificultad respiratoria que requirió ventilación mecánica. Exploración física (EF): cuello corto, epicanto, nariz corta hacia arriba, hoyuelo en la piel de la nariz, filtrum largo, foseta preauricular, tronco corto y asimétrico con escoliosis marcada, hipoplasia pulmonar, atresia anal con rafe perineal prominente. Ecocardiograma (ECG): Isomerismo aurícula derecha (dextrocardia, aurícula común, ventrículo único con morfología derecha y estenosis pulmonar). Ultrasonido renal: Enfermedad renal poliquística. Radiografía (RX): Múltiples defectos de segmentación de vértebras cervicales y torácicas con múltiples fusiones costales, levoescoliosis, desplazamiento del corazón hacia la derecha. Requiere colostomía, falleció a los 2 meses.

**Caso 2.** Masculino, producto de la gesta 3, hermana de 10 años sana y un hermano que falleció por prematuridad extrema sin aparentes malformaciones. Madre joven, tiroidectomía completa (19 años) por cáncer, en tratamiento con Levotiroxina. Padre joven y sano. Embarazo normoevolutivo, oligohidramnios y retraso del crecimiento intrauterino. Nace por Cesárea a las 28 SDG, Apgar 6. EF: Tronco con acortamiento severo, atresia anal. ECG: Comunicación interauricular tipo foramen oval, arco aórtico interrumpido tipo A, hipertrofia del ventrículo izquierdo. RX: Tórax en forma de cangrejo, múltiples defectos de segmentación desde T2 hasta L5 y múltiples fusiones costales y bifurcaciones.

**Caso 3.** Femenino, producto de la gesta 1. Madre de 36 años, cirugía previa de teratoma ovárico, padre de 40 años, ambos sanos. Embarazo normoevolutivo, nace vía

Cesárea a las 38 SDG, Apgar 9, egresada con la madre. EF: Hoyuelo en epicanto interno, cuello corto, tórax corto, teletelia, foseta sacra, hiperpigmentación en región lumbar. A los 3 días de vida se diagnostica atresia anal con fistula perineal, se repara quirúrgicamente a los 7 meses de edad. ECG: normal. RX: Múltiples defectos de segmentación en vértebras cervicales y torácicas con múltiples fusiones costales. Ultrasonido renal: Normal. También se diagnosticó vejiga neurogénica, malformación de Arnold-Chiari tipo I y agenesia de cóclea. Cariotipo: 46,XX. EF a los 8 meses de edad: Peso 5, 150 gr (0 DE), talla 61 cm (-3.71 DE), perímetro cefálico 41.5 cm (-1.7 DE).

### Discusión.

El SCMN ha sido descrito con herencia autosómica recesiva, por dos hermanos afectados en el primer reporte, el resto son casos aislados. La variabilidad de presentación se ha expandido a abdominosquisis, ausencia de hemipelvis y amelia, arteria umbilical única, ausencia de genitales internos y externos, y se han reportado alteraciones citogenéticas (46,XX,t(6;9)(p12q12)mat o 46,XX,del(8)(p23.1), sin haber sido una alteración constante (3,4). Los pocos casos reportados en la literatura, la variabilidad en las alteraciones asociadas y la falta de esclarecimiento de su etiología, hacen que sea un síndrome mal caracterizado por lo que no se descarta que formen parte del espectro de anomalías asociadas a la vía NOTCH.

### Conclusión.

Es necesario un análisis más profundo mediante secuenciación de siguiente generación para identificar el gen responsable de la entidad, realizar una mejor caracterización de la entidad y brindar un asesoramiento genético a las familias adecuado.

### Bibliografía.

1. Online Mendelian Inheritance in Men, OMIM. Editor: Johns Hopkins University. Fecha de publicación [revisado agosto 28, 2018; consultado agosto 29, 2018]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/271520?search=casamassima%20&highlight=casamassima>
2. Casamassima AC et al. Spondylocostal dysostosis associated with anal and urogenital anomalies in a Mennonite sibship. *American Journal of Medical Genetics*, 1981;8:117-127.
3. Daikha-Dahmane F, et al. Fetus with Casamassima-Morton-Nance Syndrome and an Inherited (6;9) Balanced Translocation. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 80: 514-517.
4. Sasaki A, et al. A fetus diagnosed with Casamassima-Morton-Nance syndrome with de novo del(8)(p23.1). *Prenat Diagn* 2011; 31: 407-409.

## ENFERMEDAD DE ALEXANDER TIPO I EN UN PACIENTE MEXICANO

Emmanuel Alejandro Alcalá Armas<sup>1</sup>, Patricia Denisse Trillo Gaytán<sup>1</sup>, María Sammanta Elizabeth García Muñoz<sup>1</sup>, Juan Fernando Capristo González<sup>1</sup>, Carlos Raúl Carmona Vázquez<sup>1</sup>, Salomón Israel González Domínguez<sup>1</sup>, Jaime Asael López Valdez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH [eaalcala@live.com.mx](mailto:eaalcala@live.com.mx)

Asesor principal, [jasalo@hotmail.com](mailto:jasalo@hotmail.com)

Palabras clave: enfermedad de Alexander, leucodistrofia, GFAP.

**Introducción.** La enfermedad de Alexander (EA) (OMIM #203450) es un trastorno neurodegenerativo de los astrocitos perteneciente al grupo de las leucodistrofias, causada por una mutación puntual heterocigota por ganancia de función del gen *GFAP* (17q21.31) que codifica para la proteína gliofibrilar ácida (1). Se debe a mutaciones de novo en un 95% de los casos. Sus manifestaciones clínicas dependen de la edad de inicio y se clasifican en 2 formas clínicas (Tipo I y II). La tipo I se presenta en menores de 2 años con retraso psicomotor, regresión, macrocefalia, megalencefalia, crisis convulsivas, *signos piramidales, ataxia e hidrocefalia*. La tipo II se presenta en mayores desde adolescentes hasta la edad adulta con signos bulbares o pseudobulbares con voz nasal, espasticidad de miembros inferiores, ataxia, pérdida gradual de las funciones cerebrales, crisis convulsivas y alteraciones de la respiración.

**Objetivo.** Presentar el reporte de un paciente mexicano diagnosticado con EA por estudio molecular.

**Material y Métodos.** Se realizó estudio clínico, paraclínico y secuenciación de Sanger del gen *GFAP* en un paciente con sospecha de EA.

**Resultados.** Masculino de 1 año de edad, con padres sanos sin consanguinidad ni endogamia. Antecedente de hermana finada a las 2 horas de vida por malformaciones en sistema nervioso central no especificadas. Inicia a los 6 meses de vida con crisis convulsivas, regresión del desarrollo, alteración en la mecánica de la deglución, enfermedad por reflujo gastroesofágico e infecciones pulmonares, urinarias y sistémicas recurrentes. Es valorado de forma multidisciplinaria. Ultrasonido transfontanelar detecta quistes subependimarios, ventriculomegalia y asimetría ventricular secundaria, calcificaciones peri y paraventriculares. Estudio de resonancia magnetica con gadolinio de encéfalo reporto aumento en la diferenciación de la sustancia gris y blanca, marcada hipointensidad de la sustancia blanca en T1, aumento heterogéneo de la intensidad en los núcleos grises de la base y tálamo, hipoplasia de cuerpo calloso y asimetría ventricular (*figura 2*). Secuenciación del gen *GFAP* detecto mutación heterocigota c.716G>A (p.Arg239His) (*figura 1*), ya reportada y asociada exclusivamente a la Enfermedad de Alexander tipo I.

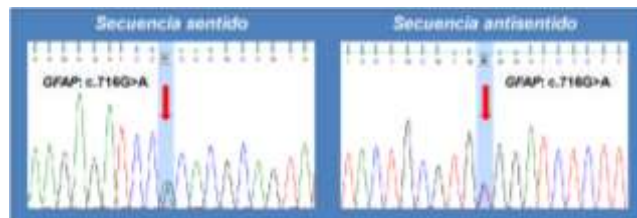


Figura 1. Electroferograma parcial en el que se observa cambio de Guanina por Adenina en la posición 716



Figura 2. Desmielinización de los lóbulos frontales bilateral en toda la sustancia blanca en T2 Flair.

**Discusión.** La enfermedad de Alexander pertenece al grupo de leucodistrofias, enfermedades clínica y molecularmente heterogéneas. Los 5 criterios imagenológicos por resonancia cerebral establecidos por Van der Knaap (2) permiten establecer la sospecha diagnóstica de la EA. La mutación encontrada en este paciente ya se encuentra reportada en otro mexicano (3) y ninguno de los dos se encontró el signo más característico de la EA que es la macrocefalia, por lo que proponemos que la mutación p.Arg239His que afecta el dominio enrollado 2A de la proteína gliofibrilar ácida en mexicanos no se asocia a esta dismorfia característica.

**Conclusiones.** La EA se debe sospechar en todo paciente con regresión del desarrollo, afeción frontal por imagen cerebral y en mexicanos la macrocefalia puede ser un signo ausente y el estudio molecular permite confirmarlo.

### Bibliografía.

1. Kunnitien, O. 2018. *Neuropediatrics*. 21-24.
2. Van der Knaap MS, et al. 2001. *Am J Neuroradiol*. 22:541-552.
3. Esmer C, et al. 2016. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 73 (3): 196-201.

## APLICACIÓN DEL ACRÓNIMO PHENOS EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON ASOCIACIÓN VACTERL-H PARA DETECTAR CANDIDATOS A ESTUDIO DE FRAGILIDAD CROMOSÓMICA PARA DESCARTAR ANEMIA DE FANCONI

García-de Teresa Benilde<sup>1</sup>, Garza-Mayén Gilda<sup>2</sup>, Molina Bertha<sup>1</sup>, Lieberman Esther<sup>2</sup>, del Castillo Victoria<sup>2</sup>, Frías Sara<sup>1,3</sup>.

1- Laboratorio de citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, 2-Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, 3- Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

[benildirin@yahoo.com.mx](mailto:benildirin@yahoo.com.mx), [sarafrias@biomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.unam.mx)

*Palabras clave: VACTERL-H, anemia de Fanconi, ensayo de fragilidad cromosómica, PHENOS*

**Introducción.** Las malformaciones congénitas son una de las características clásicas del fenotipo de la anemia de Fanconi (AF). La revisión intencionada de pacientes AF ha demostrado que hasta 33% cumplen el criterio diagnóstico para asociación VACTERL-H que requiere la presentación de 3 de 8 características del acrónimo: V: Vertebral, A: Anal, C: Cardiac, T: Traqueo-esophageal fistula, E: Esophageal atresia, R: Renal, L: upper Limb, H: Hydrocephalus. La frecuencia de AF entre los pacientes con un diagnóstico primario de VACTERL-H se desconoce puesto que no a todos se les hacen estudios de fragilidad cromosómica (FC) para descartar AF. El acrónimo PHENOS (P: Pigmentation, H: small Head, E: small Eyes, N: central Nervous system, O: Otology and S: short Stature), fue propuesto recientemente para ayudar a los clínicos a escoger a los pacientes con diagnóstico VACTERL-H en quienes se debería descartar AF.

**Objetivo:** Describir las características PHENOS en pacientes con un diagnóstico primario de VACTERL-H y compararlas con las que presentan los pacientes con un diagnóstico de anemia de Fanconi.

**Material y Método.** Revisamos los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con VACTERL-H por el servicio de genética del INP de enero 2013 a marzo 2018. Comparamos los fenotipos VACTERL-H y PHENOS de dichos pacientes contra los de una cohorte de 42 pacientes con diagnóstico de AF de quienes se disponían de suficientes datos clínicos para hacer las comparaciones.

**Resultados.** Obtuvimos información clínica suficiente de los expedientes de 31 pacientes que cumplían criterios para el diagnóstico de asociación VACTERL-H. Únicamente en 14 pacientes (45%) se realizó el ensayo de FC, descartando en todos ellos el diagnóstico de AF. Por otro lado, analizamos los datos clínicos de 42 pacientes con diagnóstico confirmado de

AF, entre ellos 13% cumplieron criterios para diagnóstico de asociación VACTERL-H, mostrando que las alteraciones radiales (L) y cardíacas (C) fueron las más frecuentes. Por su parte, en los pacientes VACTERL-H que fueron estudiados por FC, las manifestaciones más frecuentes de manera individual fueron vertebral (V), extremidades (L) y renal (R), mientras que en los que no se estudiaron, estas fueron: vertebral (V), anal (A) y cardíaco (C) (p 0.011). Además, en cuanto a combinaciones de manifestaciones se refiere, los pacientes VACTERL-H en quienes se hizo el estudio de FC, se encontró con mayor frecuencia VRL, mientras que VAR fue la más frecuente entre los que no se estudiaron. CRL fue la combinación más frecuente entre pacientes con AF y VACTERL-H.

Los pacientes VACTERL-H por AF mostraron un promedio mayor de manifestaciones PHENOS con respecto al total de la población VACTERL-H, 2.8 vs 1.5 [p=0.048]. Llama la atención que entre los pacientes con VACTERL-H en quienes no se hizo estudio de fragilidad cromosómica, hay 4 (23%) que presentaron al menos 3 manifestaciones de PHENOS (H,O y S). También es notable que ninguno de los pacientes en quienes no se hizo el estudio de FC presentó alteraciones de la pigmentación (P).

**Conclusiones.** La presencia de malformación radial sesga a los clínicos para determinar en qué pacientes se debe solicitar estudio de FC para descartar AF. Al menos 3 pacientes en esta serie podrían haberse beneficiado de dicho estudio a pesar de no tener malformación radial. Existe un sesgo en el reconocimiento de las características H, O y S al evaluar PHENOS.

### Bibliografía.

- 1- Alter BP, Rosenberg PS. VACTERL-H Association and Fanconi anemia. *Mol Syndromol* 2013; 4(1-2):87-93
- 2- Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet A* 2016;170(6):1520-1524

## SÍNDROME 3 MC1 EN UN NIÑO MEXICANO CON UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN *MASPI*

Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara<sup>1</sup>, Ma. Teresa Villareal-Molina<sup>2</sup>, Alessandra Carnevale-Cantoni<sup>2</sup>, Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón<sup>3</sup>, Nidia Escobar-Hernández<sup>3</sup>, Leonor Jacobo-Albavera<sup>2</sup>, Mayra Domínguez-Pérez<sup>2</sup>, Erick Mendoza-Mendoza<sup>3</sup>, Julio César Quiroz-Barrios<sup>3</sup>, Berenice Ocaña Flores<sup>3</sup>

Hospital para el Niño de Toluca, IMIEM<sup>1</sup>, INMEGEN<sup>2</sup>, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”<sup>3</sup>.  
gustavogabrielmen@yahoo.com.mx

*Palabras clave: 3MC, MASPI*

**Introducción.** El síndrome 3MC es un raro síndrome autosómico recesivo caracterizado por alteraciones craneofaciales que incluyen arcos supraciliares planos con coloboma de ceja, hipertelorismo, epicanto interno marcado, blefarofimosis con blefaroptosis, labio y paladar hendido, retraso del crecimiento posnatal, hipogonadismo, pérdida de la agudeza auditiva, onfalocele y hernia umbilical, así como alteraciones esqueléticas. El término Síndrome 3MC es derivado de los autores Michels, Malpuech, Mingarelli y Carnevale quienes previamente lo describieron de manera independiente. La mutación génica está descrita en *MASPI*(3q27.3) que afecta la vía de la lectina del sistema del complemento, una de las tres vías asociadas a este sistema, los otros dos son el clásico y el alternativo.

El objetivo de la presentación de este caso es dar a conocer una nueva mutación del gen *MASPI* en un niño de origen mazateco y su correlación fenotipo-genotipo (1).

**Material y Método.** Se presenta el caso de un niño de 9 años 9 meses de edad, tercer producto, de una hermandad de cuatro, de padres jóvenes no consanguíneos, originarios de la región Mazateca del Estado de Oaxaca. Obtenido por operación cesárea, de embarazo pretérmino de alto riesgo por enfermedad hipertensiva de la madre, talla y peso bajo al nacimiento. Diagnosticado al nacer con labio y paladar hendido bilateral completo y persistencia del conducto arterio-venoso, curso durante la infancia con procesos infecciosos de vías respiratorias frecuentes así como retraso del desarrollo psicomotor. Ingresa al Hospital General Dr. Manuel Gea González para su manejo quirúrgico y diagnóstico integral por un equipo multidisciplinario. En exploración física se encuentra talla baja y peso adecuado para su edad cronológica, facies peculiar por la presencia de arcos supraciliares planos, ceja abundante y colobomatosa, hipertriosis frontal, distancia intercantal de 3.5 cm, epicanto interno e inverso

marcados, blefarofimosis y blefaroptosis bilateral, aplanamiento malar, puente nasal alto, cartílago nasal ancho y curvo, columela corta y filtrum con cicatriz quirúrgica bilateral, cavidad oral presenta apiñamiento dental y piezas supernumerarias superiores, mancha café con leche en mentón acéntrica izquierda, pabellones auriculares de rotación posterior, teletelia, hipogenitalismo y anorquia derecha, manos y pies con sindactilia cutánea.

**Resultados.** Audiometría informa hipoacusia bilateral de media a profunda y por imágenes de Resonancia Magnética de oídos se encontró ausencia de canales semicirculares. Radiográficamente muestra en región carpal la fusión de trapecio y trapecoide, espina bífida oculta. El perfil inmunológico en sangre periférica mostró elevación del complemento 3 y de la Inmunoglobulina IgE. Cariotipo 46, XY Se realizó secuenciación sitio-dirigida de más de 4800 genes asociados a enfermedades mendelianas utilizando la plataforma Trusight One (Illumina). Se hizo control de calidad y el análisis bioinformático incluyó alineación, llamado y anotación de variantes utilizando los programas BWA, GATK y Annovar respectivamente. Las mutaciones fueron confirmadas con secuenciación Sanger encontrando mutación en el gen *MASPI* c.168delT p.R57Gfs\*21 homo.

**Discusión.** El presente caso es el primero descrito en México de origen mazateco, región donde probablemente exista endogamia o efecto fundador.

**Conclusión.** Consideramos que la participación del equipo multidisciplinario es determinante para integrar diagnóstico sindromático en pacientes con labio y paladar hendido.

### **Bibliografía**

1. Rooryck, Caroline; Díaz-Font, Anna; Osborn, Daniel P S;. «Mutations in lectin complement pathway genes COLEC11 and MASPI cause MC syndrome.» *Nat Genet* 43, n° 3 (Marzo 2011): 197-203

## SÍNDROME 3MC: REPORTE DE UNA NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN ESTADO HOMOCIGOTO EN *MASPI*

Gilda Garza-Mayén<sup>1</sup>, Miguel Ángel Alcántara-Ortigoza<sup>1,2</sup>, Jill Clayton-Smith<sup>3</sup>, Chloe Ashton<sup>3</sup>, Sinhué Díaz-Cuellar<sup>1,4</sup>, Ariadna González del Angel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, <sup>3</sup>Manchester Centre for Genomic Medicine, Institute of Human Development, United Kingdom, <sup>4</sup>Enlace Científico, Enfermedades Lisosomales, Shire México.

[gildagarza.m@gmail.com](mailto:gildagarza.m@gmail.com)

Palabras clave: síndrome 3MC, LPH, *MASPI*

**Introducción.** El síndrome 3MC está conformado por un grupo de enfermedades autosómicas recesivas descritas en forma inicial como entidades separadas: 1. Malpeuch (retraso del crecimiento intrauterino, labio y paladar hendido (LPH), alteraciones genitourinarias, renales y apéndice caudal) 2. Michels (disgenesia del segmento anterior), 3. Mingarelli o síndrome de sinostosis radio-cubital e hipoacusia (OSA) y 4. Carnevale (hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, sinofris). Desde el 2005, Titomanlio et.al, sugirieron que podrían tratarse de una misma entidad al compartir el fenotipo facial (cejas arqueadas, ptosis, telecanto/hipertelorismo)(1), lo cual fue corroborado al identificarse que los fenotipos previos se originan por variantes patogénicas (VP) en los genes *COLEC11* (2p25) o *MASPI* (3q27.3), cuyos productos están involucrados en la vía de la lectina. Se han descrito >30 casos, sin observarse una clara correlación fenotipo-genotipo(2). El gen *MASPI* codifica a tres isoformas que comparten los primeros 8 exones, el mayor número de VP se ubican en el exon 11, las cuales alteran la actividad del dominio serin-proteasa(3-4).

**Material y Métodos.** Paciente femenino de 15 años 6 meses, padres de 46 años al momento del nacimiento, padre con enfermedad reumática, finado a los 53 años aparentemente por hipertensión arterial, madre clínicamente sana, originarios de una comunidad endogámica (4,633 habitantes), niegan consanguinidad. Producto de la gesta 8, antecedente de cuatro hermanos finados en etapa de lactante, dos de ellos con el mismo fenotipo facial, cardiopatía congénita y LPH. Embarazo normoevolutivo de 38 sdg, peso 2.300gr, talla se desconoce, requirió estancia en UCIN en el periodo postnatal. Actualmente con peso 29.900kg (z -3.76) y talla 145cm (z -2.06), dolicocefalia, dismorfias faciales (cejas arqueadas, telecanto, ptosis palpebral, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia medio facial, prognatismo), LPH bilateral, y sinostosis radio-cubital en metáfisis proximales. Postoperada de persistencia de conducto arterioso y hernia umbilical. Presenta retraso del lenguaje y del aprendizaje, mutismo selectivo y fobia social, se comporta como normoyente. Valoración oftalmológica normal, resonancia magnética cerebral con aracnoidocele intracelular, US renal con ectopia renal izquierda, cariotipo por bandas G y FISH normales: 46,XX[12] 450-500

bandas de resolución, ish.4p16.3(WHSCRx2)[15]. Mediante secuenciación Sanger del gen *MASPI* a partir de DNA genómico de sangre periférica (Manchester Centre for Genomic Medicine, UK) se identificó una variante puntual de sentido erróneo en estado homocigoto: NM\_139125.3: c.1889G>A o p.(Cys630Tyr) La evaluación *in silico* con los programas PolyPhen, SIFT, Pmut, PROVEAN y MutPred2 predijeron de forma unánime un efecto deletéreo al afectar una cisteína invariable en la filogenia e indispensable para la formación de un enlace disulfuro. De acuerdo a la información clínica disponible y al puntaje del *American College of Medical Genetics*(5), la variante p.(Cys630Tyr) se consideró como probablemente patogénica.

**Resultados y Discusión.** Se han descrito 21 pacientes con VP puntual en *MASPI*, con una relación F:M 0.9:1. Además del fenotipo facial que comparten el 100% de los casos, las manifestaciones más frecuentes son LPH (76.19%), defecto de pared abdominal y defecto caudal (66.6%). En el 19% se reportó sinostosis radio-cubital; a diferencia de pacientes con VP en *COLEC11*, en donde no se menciona esta alteración y presentan menor porcentaje de manifestaciones caudales (66.6% vs. 20%). En los casos relacionados a *MASPI*, en más del 50% las VP son de sentido erróneo que afectan al dominio de serin-proteasa, como se observó en nuestro caso. Existen al menos otros dos pacientes descritos con VP de sentido erróneo que afecta al mismo codón [c.1888T>C o p.(Cys630Arg)]. Interesantemente estos casos comparten con nuestra paciente el fenotipo facial, pero no la cardiopatía congénita, el defecto de pared abdominal o la sinostosis radio-cubital. La variante identificada en nuestra paciente, aunque no ha sido descrita en la literatura como responsable del síndrome 3MC, en la base gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/variant/3-186953770-C-T>) se enlista como un alelo de muy baja frecuencia (4/246,096; 0.00001625), exclusivo de población latina y descrito sólo en estado heterocigoto.

**Conclusiones.** Este es el primer caso mexicano reportado de Síndrome de 3MC, con una VP no descrita, probablemente patogénica, que podría estar asociada a un efecto fundador en población latina.

**Bibliografía.** 1. Titomanlio L. et.al. Am J Med Genet 2005; 137A: 332-335. 2. Rooryck C. et.al. Nat Genet 2011. 43: 197-203. 3. Urquhart J. et.al. Am J Med Genet Part A 2016; 170A: 1216-1224. 4. Rooryck C,



## INFORME DEL PRIMER CASO MEXICANO DE ATAXIA LIGADA AL X TIPO 1

Olivera Bernal Grecia Cecilia<sup>1</sup>, Ruiz Cruz Eugenia Dolores<sup>1</sup>, Flores Lagunes Luis Leonardo<sup>2</sup>, Carrillo Sánchez Karol<sup>2</sup>, Molina Garay Carolina<sup>2</sup>, Jiménez Olivares Marco<sup>2</sup>, González Cuevas Ángel Ricardo<sup>1</sup>, Alaez Verson Carmen<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Genética

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de diagnóstico Genómico

Correo: [gcolivera@hotmail.com](mailto:gcolivera@hotmail.com), [draeugenia.ruiz@gmail.com](mailto:draeugenia.ruiz@gmail.com)

Palabras clave: *Ataxia ligada al X tipo 1, diagnóstico molecular*

**Introducción.** La ataxia ligada al X tipo 1 (SCAX1; MIM# 302500) es una entidad no progresiva, caracterizada por: hipotonía neonatal, nistagmus, retraso psicomotor, ataxia espinocerebelosa, disartria, tremor de acción e intención y atrofia cerebelar. Su prevalencia es desconocida hasta la fecha, se han descrito aproximadamente 20 casos relacionados a 10 familias en reportes internacionales (Turquía, Rusia, Canadá, USA y Reino Unido). Este tipo de ataxia corresponde a las ligadas al cromosoma X, en su forma recesiva y cuenta con penetrancia completa, sin embargo, son pocos los casos descritos hasta el momento. Mutaciones en el gen *ATP2B3* localizado en Xq28, son responsables de este padecimiento.

El objetivo de este trabajo es informar el primer caso mexicano de Ataxia ligada al X confirmado por diagnóstico molecular.

**Material.** Caso familiar identificado a partir de un propósito masculino de 3 años 8 meses, en la consulta de genética del CMN “La Raza”.

**Método.** Estudio clínico que incluyó interrogatorio, análisis de genealogía, exploración física, así como estudios de laboratorio y gabinete. El DNA se extrajo de sangre periférica, utilizando un cartucho AS1010 y un sistema Maxwell 16 (Promega, Madison, WI, USA) siguiendo las instrucciones de manufactura, previo consentimiento informado y asesoramiento genético. Se realizó secuenciación de exoma completo, el cual incluye al cromosoma X, utilizando el sistema NextSeq y para el análisis bioinformático Sophia Genetics DDM (Data-Driven Medicine) ® software Versión 4.7.6.

**Resultados.** A los 4 meses el propósito inicia con un cuadro clínico caracterizado por hipotonía, retraso en el desarrollo, dificultad para sedestación, posteriormente se agrega: dificultad para la marcha, lenguaje disártrico. A la exploración física se observa marcha atáxica, reflejos pendulares, apraxia oculomotora, nistagmus, disartria, dismetría y disidiococinesias. Se realiza RMN de cráneo donde se muestra atrofia cerebelar leve, EMG normal, potenciales

auditivos y visuales normales. Por estos antecedentes se sospecha de ataxia ligada al X. En el estudio molecular se identificó una mutación puntual de tipo “sentido equivocado o *missense*” en el exón 19 del gen *ATP2B3*: **NM\_001001344.2:c.3320G>A** el cual origina el cambio en la proteína: **NP:001001344.1:p.Gly1107Asp**. Esta variante se encuentra reportada en el ExAC como probablemente patogénica.

**Discusión.** El estudio clínico nos permite inferir que corresponde a una ataxia ligada al X, por lo que esperamos que la variante molecular sea completamente causal de la enfermedad en esta familia. En la literatura internacional se han reportado dos casos similares, clínica y molecularmente, lo cual también nos permite reforzar la posibilidad de que la variante reportada en este trabajo sea patogénica y no probablemente patogénica.

**Conclusiones.** Este caso familiar de Ataxia ligada al X tipo 1 se sospechó debido al cuadro clínico y análisis genealógico, por lo que son herramientas del médico clínico invaluable en el abordaje de estos padecimientos, esto aunado al apoyo de los estudios moleculares, como el exoma, nos permite proporcionar un asesoramiento genético y seguimiento adecuado en todos los miembros de la familia.

**Agradecimientos.** Agradecemos la colaboración del grupo de la Dra. Carmen Alaez del INMEGEN.

### Referencias.

1. Bertini, E., des Portes, V., Zanni, G, Santorelli, F., Dionisi-Vici, C., Vicari, S., Fariello, G., Chelly, J. X-linked congenital ataxia: a clinical and genetic study. *Am. J. Med. Genet.* 92: 53-56, 2000.
2. Zanni, G., Bertini, E. X-linked ataxias, *Handb Clin Neurol*, 2018; 155:175-189.
3. Valente, E., Nuovo, S. Genetics of cerebellar disorders. *Handb Clin Neurol*, 2018; 154:267-286.
4. Bertini, E., Zanni, G; Boltshauser E. Nonprogressive congenital ataxias. *Handb Clin Neurol*, 2018; 155:91-103.

## POLIMORFISMO DE *ELMO1* Y *TJPI* EN EL FENOTIPO DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 3

Claudia B. Montaña-Montejano<sup>1</sup>, Sergio Alberto Ramírez-García<sup>2,3</sup>, José Sánchez-Corona<sup>1,4</sup>, Luz Margarita Baltzar-Rodríguez<sup>3</sup>, Ma. Cristina Morán-Moguel<sup>1</sup>, Ingrid Dávalos-Rodríguez<sup>1,5</sup>, Nory Dávalos-Rodríguez<sup>1,7</sup>, Gema Castañeda-Cisneros<sup>6</sup>, Diana García-Cruz<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup>Universidad de la Sierra Sur, <sup>3</sup>Facultad de Medicina Universidad de Colima, <sup>4</sup>División de Medicina Molecular y <sup>5</sup>Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS, <sup>6</sup>Servicio de Neurocirugía, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, <sup>7</sup>Instituto de Genética Humana, <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana, “Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara.  
e-mail: dianagarcr@hotmail.com

*Palabras clave: Ataxia Espinocerebelosa, ATXN3, Autosómico Dominante.*

**Introducción.** La ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3 o Enfermedad de Machado-Joseph) se debe a la expansión anormal del repetido CAG en el gen de *ATXN3*. La severidad puede estar relacionada por tres mecanismos: a) Fenómeno de anticipación, b) Efecto pleiotrópico porque la ataxina 3 participa en el plegamiento de proteínas y en la toxicidad celular mediante la regulación de *FOXO4* y *SOD2*, c) Genes modificadores: *ELMO1* y *TJPI*, el primero es un regulador de citocinesis, inflamación y participa en la resistencia a la insulina asociada con la neurodegeneración, mientras que *TJPI* mantiene la arquitectura de la barrera hematoencefálica a través de las uniones estrechas en la corteza cerebral. Los polimorfismos rs1345365 de *ELMO1* respectivamente y rs2291166 de *TJPI* podrían ser marcadores del estado clínico en SCA3, considerando que el primero tiene su *locus* en un sitio críptico intrónico y el segundo conduce al cambio 1334A>D, el cual está asociado a un cambio conformacional de la proteína ZO-.

**Objetivos.** Presentar hallazgos clínicos de pacientes con SCA3 del Sur de México y su asociación genotípica mediante el polimorfismo rs1345365 de *ELMO1* y rs2291166 de *TJPI*.

**Material.** Se analizó una familia de 33 individuos portadores de una expansión de 21/65 repetidos CAG del gen *ATXN3*, encontrándose 11 casos afectados. Se les realizó estudio imagenológico con resonancia magnética y tomografía.

**Métodos.** El VNTR de *ATXN3* fue determinado por PCR Hot-Star, los SNPs rs1345365 y rs2291166 por PCR-PASA.

**Resultados.** En el 100% de los casos se encontró, blefaroptosis, incremento en la separación entre el primero/segundo orjejo, obesidad en 2 probandos con hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo 2 estos dos últimos son portadores heterocigotos para los SNP

rs1345365 y rs2291166. En 7 casos se encontró sindactilia en manos y pies acompañada de microtia y pie plano, el genotipo fue homocigoto para el SNP de *TJPI*, así como homocigoto G para el SNP de *ELMO1*. Dos casos presentan neuropatía periférica severa y atrofia olivopontocerebelosa severa con alargamiento del cuarto ventrículo, heterocigotos para SNP rs1345365 y rs2291166.

**Discusión.** En el presente estudio los casos neurológicamente más afectados son portadores heterocigotos del SNP rs2291166 de *TJPI*, quizás por el cambio conformacional con el cual se relaciona este polimorfismo.

**Conclusiones.** Este es el primer trabajo que hace una delineación clínica de los pacientes con SCA3 en población mexicana hasta la fecha. El SNP rs2291166 de *TJPI* se relaciona con el deterioro neurológico de los pacientes con SCA3, mientras que SNP rs1345365 con anomalías esqueléticas o misceláneas, nunca antes reportadas en SCA3.

**Agradecimientos.** PRODEP 2013, CONACYT.

### Bibliografía.

1. Bürk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, et al. 1996. *Brian*. 119:1497-505.
2. Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, et al. 2007. *Mov Disord*. 22:1050-1053.
3. Ramírez-García SA, Charles-Niño C, Mazariegos M, Topete-González LR, Flores-Alvarado LJ, et al. 2015. *Invest Clin*. 56: 341- 355.
4. Ramírez-García SA, Flores-Alvarado LJ, Topete-González LR, Charles-Niño C, Mazariegos-Rubi M, et al. 2016. *Cir Cir*. 84:28-36.

## ESTUDIO DE ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C1 DE INICIO JUVENIL EN 6 HERMANOS.

Ana Gabriela Pérez Romero<sup>1</sup>, Rodrigo Reyes Pavón<sup>1</sup>, Patricia Martín Gutiérrez<sup>1</sup>, Adriana Ramírez Medrano<sup>2</sup>, Gerónimo Aguayo Leyte<sup>3</sup>, Jaime Asael López Valdéz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Aguascalientes, anagaby.28@hotmail.com

<sup>2</sup>Medicina Interna, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

<sup>3</sup>Clinica de Neurogenética, Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Asesor Principal, jasalo@hotmail.com

*Palabras clave: enfermedad de Niemann Pick, oftalmoplejía vertical, enfermedad por depósito lisosomal.*

**Introducción:** La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es un trastorno autosómico recesivo, con una incidencia de 1:120,000 recién nacidos vivos, causada por mutaciones en los genes *NPC1* (95%) o *NPC2* (2%) que provocan alteraciones en el tráfico de lípidos intracelulares (1). La presentación clínica puede ser neonatal, infantil o clásica en adultos con manifestaciones neuropsiquiátricas (destaca la oftalmoplejía vertical y ataxia) y/o sistémicas (2).

El objetivo de la investigación es presentar la información clínica y molecular de la familia con mayor número de integrantes afectados de enfermedad de Niemann Pick tipo C1 clásica o juvenil reportada en México.

**Material y Método:** Se realizó estudio clínico, biomarcador específico y molecular en una familia con sospecha de enfermedad de Niemann Pick tipo C. Para lo cual se efectuó descripción demográfica, clínica, índice de sospecha clínica para NPC; estudio de biomarcador lisoesfingomielina-509 (Liso-SM-509) como ya está descrito (3) y molecular del gen *NPC1* y *NPC2* por medio de secuenciación masiva basada en amplicones con una cobertura mínima >20x para cada amplicón.

**Resultados:** Se trata de 6 hermanos, originarios y residentes de Aguascalientes, de padres sanos sin consanguinidad ni endogamia. 3 hermanos clínicamente sin alteraciones, índice de sospecha para NPC de 38%, con Liso-SM-509 en rangos normales, lo que descartó NPC. En los otros 3 hermanos se integra NPC. *Caso 1*, femenino 26 años de edad, inicia a los 17 años con alteraciones de la memoria a corto plazo, aislamiento social, depresión, agresividad, disfagia a líquidos ocasional, disartria, ataxia leve y progresiva, leve distonía en miembros, parálisis vertical de la mirada y sin visceromegalias, índice de sospecha para NPC 93%. *Caso 2*, masculino 25 años, inicia con deterioro cognitivo a los 11 años de edad, con paresia de miembros superiores, disfagia, postura y movimientos distónicos en miembro superior izquierdo, alteraciones en el control de esfínteres,

ataxia, hiperreflexia, oftalmoplejía vertical, atrofia corticosubcortical cerebral y cerebelar detectados por resonancia cerebral, índice de sospecha para NPC 93%. *Caso 3*, masculino 24 años de edad, con deterioro leve en la memoria a largo plazo y disartria, funcional, empleado en el campo, índice de sospecha para NPC 61%. En los 3 casos se detectó Liso-SM-509 >0.9 ng/ml (patológico), así como mutación heterocigota compuesta, clasificadas como patogénicas: c.1114C>T p.(Arg372Trp) y c.3591+3G>C que afecta el sitio donador de splicing altamente conservado del exón 23 del gen *NPC1*. Secuenciación del gen *NPC2* sin alteraciones.

**Discusión:** El estudio clínico, índice de sospecha para NPC, biomarcador y molecular permitieron integrar el diagnóstico de NPC tipo C1 clásico o juvenil en 3 de los 6 hermanos. Se ha reportado una media de 5.7±7.6 años (4) entre el inicio de los síntomas neurológicos y el diagnóstico, mientras que en nuestros casos fue de 7.6 años. Las manifestaciones neurológicas que reportamos corresponden a las más frecuentes, sin embargo, no se evidenció visceromegalia, ausente solo en el 10% de todos los casos reportados (5). Las mutaciones detectadas se reportan por primera vez como variante patogénica en México y por segunda ocasión en la literatura (1,5).

**Conclusiones:** Se reporta el estudio clínico, bioquímico y molecular en una familia con NPC tipo C1 clásico. Se refuerza la importancia de la evaluación clínica integral y familiar para un diagnóstico adecuado, a pesar de que no existe tratamiento que impida la progresión de la enfermedad de NPC.

### Bibliografía:

1. Vanier MT. 2010. *Orphanet J Rare Dis.* 5: 5-16.
2. Cervera M, et al. 2016. *BMC neurol.* 147.
3. Stampfer M, et al. 2013. *Orphanet J Rare Dis.* 8: 1-11.
4. Giese AN, et al. 2015. *Orphanet J Rare Dis.* 10: 78.
5. Fernandez-Valero EM, et al. 2005. *Clin Genet.* 68: 245-254.

## PICNODISOSTOSIS: ANÁLISIS DE UN CASO CLÍNICO

Jorge Cristerna Guerrero<sup>1</sup>, Wendy Yaritza González Cervantes<sup>1</sup>, Matxil Violeta Díaz Benavides<sup>1</sup>,  
Miriam Pavelth Casillas Ávila<sup>2,4</sup>, Jenny Magnolia Casillas Ávila<sup>2</sup>, Rodrigo Abdel Fuentes García<sup>2</sup>,  
María Gabriela Corona Tabares<sup>3</sup>, Irene Gutiérrez Dueñas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Estudiante, <sup>2</sup>docente, Universidad Autónoma de Nayarit, Unidad Académica de Medicina, <sup>3</sup>docente  
Unidad Académica de Odontología, <sup>4</sup>Hospital Tepic “Antonio Gonzalez Guevara” SSN.

jorge.cristerna30@gmail.com; mipavelth@hotmail.com

*Palabras clave: Picnodisostosis, displasia ósea, talla baja.*

**Introducción.** La picnodisostosis es una osteocondrodisplasia rara de depósito lisosomal, de herencia autosómica recesiva ocasionada por la mutación del gen de la catepsina K (CTSK; 601105) en el cromosoma 1q21.3 causando una deficiencia de la enzima expresada por los osteoclastos, esencial en el proceso de la remodelación ósea, con una prevalencia de 1/1 700 000 habitantes. Clínicamente se observa mayor densidad y fragilidad ósea de los huesos largos, talla baja y anomalías en extremidades, cara y cráneo. Otras características que encontraremos son: talla baja, braquidactilia, distrofias de uñas, microretrognatia, fracturas recurrentes, deformidad maxilar, anodoncia, osteoesclerosis, entre otras.

Presentamos a femenino de 13 años de edad que llega al servicio de genética por talla baja, y facies característica (facies de pájaro), así como fracturas de extremidades inferiores recurrentes, se hace sospecha de displasia ósea a definir por el análisis clínico, laboratorial y por las pruebas de gabinete.

El propósito principal para el abordaje genético-clínico es realizar el diagnóstico diferencial entre las variedades de displasias óseas con fracturas recurrentes; entre las que destacan las osteopetrosis y la picnodisostosis.

**Material.** Se realizaron estudios pertinentes para descartar alteraciones cromosómicas y metabólicas, se realizó: cariotipo, perfil tiroideo, cuantificación de GH, radiografías de cráneo, manos y pies.

**Métodos.** Se realizó una anamnesis indirecta haciendo énfasis en los AHF de talla baja, se realizó una exploración física minuciosa completa con énfasis en extremidades, se observó a detalle los hallazgos radiológicos.

**Resultados.** En el familiograma se observó un patrón de herencia autosómico recesivo. La madre refiere fracturas recurrentes de extremidades inferiores. El cariotipo reportó 46, XX. Las pruebas de función tiroidea y la cuantificación de GH reportaron resultados normales. A la EF se encontró talla baja 1.31 m ( 3 DE ), cráneo en trébol y facies características (cara de pájaro), microretrognatia, anodoncia parcial, maloclusión y apiñamiento dental; en extremidades: hipoplasia falángica, distrofia de uñas, braquidactilia tipo E; las pruebas radiológicas mostraron: suturas anchas en cráneo y huesos wormianos, pérdida del ángulo mandibular, hipoplasia maxilar, osteoesclerosis, braquidactilia tipo E, acroosteólisis y engrosamiento cortical (Fig 1 y 2).



Fig. 1. y 2. Se muestran las radiografías de cráneo y la comparativa de manos en donde se hallazgos radiológicos

**Tabla 1. Principales características de la picnodisostosis y la osteogénesis imperfecta**

Características	Picnodisostosis	Osteopetrosis	Paciente
Talla baja	Presente	Ausente	Presente
Pérdida del ángulo mandibular	Presente	Ausente	Presente
Huesos wormianos	Presente	Presente	Presente
Alt. densidad ósea	Presente	Presente	Presente
Fracturas recurrentes	Presente	Presente	Presente

**Discusión.** La picnodisostosis es una enfermedad rara con pocos casos publicados, se caracteriza por fracturas recurrentes, talla baja, facies sindrómicas, manos anchas y cortas, además de braquidactilia e hipoplasia falángica, persistencia de suturas y ángulo mandibular obtuso.

**Conclusión.** La paciente presenta las características clínicas de picnodisostosis que al ser una enfermedad rara y autosómica recesiva es de interés realizar seguimiento a la familia directa de la paciente. Así como realizar un tratamiento multidisciplinario con los servicios de Genética, Pediatría, Traumatología y Ortopedia y Odontología para mejorar la calidad de vida del paciente.

**Agradecimientos.** Se agradece al paciente y familia la oportunidad de estudiar su caso, al Hospital Civil “Dr. Antonio González Guevara”, a la Universidad Autónoma de Nayarit y a todos los participantes su colaboración.

### Bibliografía.

- Hermosilla F, Renovell, P. Picnodisostosis y fragilidad ósea. Caso clínico. 2008. *Rev. Española de cirugía osteoarticular* 46: 179-182.
- Gómez L. Picnodisostosis: reporte de un caso clínico. 2004. *Rev Mex Ort Ped* 6(1): 22-24.
- Sanchez J, Linarez L. Picnodisostosis: una rara enfermedad con fracturas frecuentes. 2013. *Semergen* 40(3): 47-50.
- Turan, S. Current Research on pycnodisostosis. 2014. *IRDJournal* 3(3): 91-93.

## HEMOCROMATOSIS NEONATAL EN UN PACIENTE CON DEFICIENCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA POR MUTACIÓN c.179C>G EN EL GEN *OTC*

Peña Padilla Christian<sup>1</sup>, Sandoval Herrera José de Jesús<sup>2</sup>, Zavala Cortes Ignacio<sup>2</sup>, Aranda Sánchez Cristian Irela<sup>2</sup>, Orozco Vela Mireya<sup>1</sup>, Garrido Camelo Juan Alberto<sup>3</sup>, Corona Rivera Jorge Román<sup>1</sup>

1. Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” 2. Servicio de Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” 3. Centro Médico Puerta de Hierro Sur, Guadalajara, Jalisco, México  
[christiangenmed@outlook.com](mailto:christiangenmed@outlook.com)

### *Palabras Clave*

Hemocromatosis, Deficiencia de OTC, Hiperamonemia, Error Innato del Metabolismo

**Introducción.** La Hemocromatosis Neonatal (HN) es una condición en la cual existe una enfermedad hepática severa acompañada de siderosis extrahepática (1). La deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa (DOTC) OMIM: #311250, es un defecto del ciclo de la Urea, en la forma neonatal se presenta en neonatos sanos con peso adecuado, periodo corto asintomático de 2 a 3 días, luego pobre alimentación, vómito, letargo o irritabilidad y taquipnea, deterioro neurológico rápido e hiperamonemia, es de herencia ligada al X(2).

Objetivos: Describir el caso de un neonato con Deficiencia severa de OTC asociado a HN

**Reporte Clínico.** El propositus fue producto de la 3ra gesta, padres sanos, no consanguíneos, primera gesta Femenino finada al año y 3 meses por encefalitis de Rasmussen, segunda gesta: femenino de 1 año de edad, sana, la madre fue producto de un embarazo múltiple, gemela monocigota finada al año de edad por meningitis. Embarazo sin complicaciones, nace vía abdominal de 37SDG, Peso: 2700gr Apgar 8/9, alta con la madre, al segundo día de vida pobre alimentación y reflujo gastroesofágico, al 3er día con deterioro neurológico y letargia, llega a urgencias en paro respiratorio, se inician maniobras de reanimación e intubación endotraqueal, ingresado a UCIN deterioro progresivo, fallece a los 10 días de vida por falla orgánica múltiple. A la EF: Sin dismorfias, hipotonía, mioclonias, ausencia de reflejo pupilar. Laboratoriales y Gabinete: Rx Tórax: 12 pares costales, hemivertebra en L1, USG transfontanelar con edema generalizado, Ácidos orgánicos en orina: láctico 1640 mmol/mol creat, ácido orótico en orina 58.8

mmol/mol creat, Amonio 1374.00 ug/dL, Relación Glutamina / citrulina = 206.72, Relación Glutamato/ citrulina= 271.04. Cariotipo: 46,XY, Secuenciación gen OTC: c.179C>G, ferritina 1970.60 ng/mL., Biopsia de mucosa labial: Siderosis en mucosa

**Conclusiones.** La HN es una entidad clínica de etiología no definida claramente, se sugiere que es una consecuencia de un daño hepático severo durante la etapa fetal, en la mayoría de los casos la etiología es aloimmune, pero se han descrito casos similares en pacientes con mitocondropatías, síndrome Down, entre otros (1). La mutación encontrada en nuestro paciente no ha sido previamente reportada (3), produciendo un proteína trunca en el aminoácido 60, y se predice una actividad enzimática nula, se ha descrito daño hepático con pacientes con DOTC que en este caso pudo haber influido en la etiopatogenia de la HN. A nuestro saber, es el primer caso reportado con éstas dos entidades en un mismo paciente.

### Bibliografía

- 1.-Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. J Clin Exp Hepatol. 2013 Dec;3(4):313-20.
- 2.- Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, et al. Ornithine Transcarbamilase Deficiency. 2013 Aug 29 [Updated 2016 Apr 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378>
- 3.- Choi JH *et al.*, Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithinetranscarbamilase deficiency. J Hum Genet. 2015 Sep;60(9):501-7.



## DESORDEN CONGÉNITO DE LA DEGLICOSILACIÓN. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Rios-Flores Izabel<sup>1</sup>, Acosta-Fernández Elizabeth<sup>1</sup>, Zavala-Cortés Ignacio<sup>1</sup>, Peña-Padilla Christian<sup>1</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara  
rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: Deglicosilación, alácrima, inclusión hepática, epilepsia*

**Introducción.** El desorden congénito de deglicosilación (DCD, OMIM #615273) es causado por una mutación homocigota o heterocigota compuesta del gen *NGLY1* (OMIM \*610661). Dicha mutación fue reportada por primera vez por Need et al. (2012). Enns et al. (2014), reportan ocho pacientes más y caracterizan la presentación clínica común en dichos pacientes, incluyendo hipotonía, hipo o alácrima, transaminasas elevadas, microcefalia, inclusiones citoplasmáticas en hepatocitos y convulsiones. Presentamos un paciente con DCD hijo de padres no consanguíneos en quien se encontro una mutación heterocigota compuesta del gen *NGLY1*, diagnosticada por WES y realizamos una revisión de la literatura.

**Reporte clínico.** *Propositus* de 5 años, producto de madre primigesta. Al 6°. mes de embarazo reportan RCIU. Nació a las 36 semanas por cesárea por presentación podálica. Peso 1600 g, (<p3), talla 42 cm (<p3), Apgar 9-9. Fue hospitalizado por 22 días por peso bajo, hiperbilirrubinemia e hipotonía. Notan facies peculiar, que no llora, displasia acetabular y pie equino varo bilateral. Presentó retraso global del desarrollo, con sostén cefálico: 7 meses, sedestación: 9 meses, pararse con ayuda: 30 meses, deambulación: 3.5 años; además, retraso del lenguaje, que consta de 20 palabras a los 5 años, sin pronunciar frases. Notan llanto sin lágrimas, sudoración profusa, constipación y umbral alto del dolor. A los tres años presentó crisis convulsivas tratadas con levetiracetam por un año. Fue hospitalizado a los 5 por hepatitis, que evaluó a falla hepática. La biopsia hepática con fibrosis grado 4, abundante pigmento biliar intracitoplasmático, sin observarse depósito de sustancias anormales. A la exploración a los 5 años con peso de 13.5 kg (-3 DE), talla de 94 cm (-3.9 DE) y PC de 46.5 cm (-3 DE); doble remolino parietal, blefarofimosis, sinofridia, tricomegalia de pestañas, puente nasal amplio, alácrima, pabellones de implantación baja con rotación posterior, hipospadias coronal, metatarso

varo izquierdo, calcáneo valgo derecho, ROTs disminuidos, temblor de intención, mioclonías, movimientos hemibalísticos, marcha atáxica y de base amplia. RMN con hipoplasia de cuerpo caloso y atrofia cortical. EEG con disfunción cortico-subcortical generalizada, lentificación y desorganización difusa. Cariotipo: 46,XY,9qh-. El tamiz ampliado, microarreglos cromosómicos y niveles de 7-dihidrocolesterol, normales o negativos. El estudio de WES reportó dos variaciones en estado heterocigoto de *NGLY1* corroboradas por secuenciación Sanger: c.1891del p.(Gln631Ser<sup>†</sup>\*7) y c.531dup p.(Asn178Gln<sup>†</sup>\*9), reportadas como patogénica y probablemente patogénica, respectivamente.

**Conclusiones.** El fenotipo del *propositus* concuerda con el reportado en más del 80% de los pacientes con DCD, que incluye: retraso global del desarrollo, hipotonía, trastorno del movimiento, electromiografía y EEG alterados, ROTs disminuidos, transaminasas elevadas, inclusiones citoplasmáticas hepáticas, hipo o alácrima y constipación, con excepción de las inclusiones citoplasmáticas hepáticas no reportadas en la biopsia. Existe una decena de pacientes con DCD atribuidos a mutaciones del gen *NGLY1* (Enns et al., 2014; Caglayan et al., 2014; Heeley et al., 2015), cuya función es identificar y degradar glicoproteínas con inadecuado plegamiento al catalizar su deglicosilación. Su alteración causa acúmulo de glicoproteínas y disfunción de hepatocitos. Se relaciona con la respuesta al estrés en células neuronales, con pérdida progresiva de la función neurológica (He, et al., 2015). El análisis de WES permitió el diagnóstico y asesoramiento genético adecuado para éste paciente y su familia.

**Agradecimientos.** Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### **Bibliografía**

- 1.Caglayan A.,et al.2015.EurJMedGenet 58:39-43.
- 2.Enns G., et al. 2014. Genet Med 16:751–758.
- 3.He P., et al. 2015. Glycobiology 25: 836-844.
- 4.HeeleyShinawi.2015.AJMedGenet.A167a:816-820.
- 5.Need, A., et al. 2012. J.Med.Genet.49:353-361.

## SÍNDROME DE COSTILLAS CORTAS POLIDACTILIA

García Esquivel Lidia, Patiño Félix Xochitl y Ojeda Salazar Saulo R. Laboratorio de Citogenética, UAMH y CS de la UAZ. lidia.garcia.e11@hotmail.com.

*Palabras clave: displasia condroectodérmica, costillas cortas, polidactilia*

**Introducción.** Los síndromes de costillas cortas con o sin polidactilia son un grupo heterogéneo de malformaciones óseas, de etiología autosómica recesiva, caracterizados por condrodisplasia, extremidades y costillas cortas, polidactilia postaxial, displasia ungueal y dental, el 60% con malformaciones cardíacas, defecto atrioseptal. Algunos son letales en el período neonatal, otros como el síndrome de Jeune y el síndrome de Ellis Van Creveld (EVC), descrito por Ellis y Creveld en 1940, son compatibles con la vida (1,2). Incidencia. 7/1,000 000 rnv, en población Amish 1/1,000 rnv.

**Objetivo.** Descripción y revisión de un caso.

**Material y Métodos.** Masculino de 2.5 mes de edad, producto del 2do embarazo, resuelto por cesárea por presentación pélvica, padres de 25 y 22 ella respectivamente a su nacimiento, sanos y consanguíneos, pesó al nacer 2, 880 gramos.

EF: Talla 51 cm, (debajo de la 3ra percentila), peso 5,900 gramos, PC 40 cm, cráneo normal, hipertelorismo, puente nasal ancho, paladar alto y estrecho, retromicrognatia, orejas de implantación baja, dos dientes neonatales incisivos inferiores, uno superior, alteraciones gingivales (frenillos laterales muy desarrollados), encías con bordes festoneados, fusión del labio superior con el margen de la encía, cuello corto, tórax corto, estrecho, polidactilia postaxial en manos, uñas hipoplásicas, pelo fino y escaso.

RX: tórax estrecho, costillas cortas, horizontales y delgadas, clavículas altas, cardiomegalia, acetábulo en forma de tridente, huesos cortos, metafisis anchas proximales, columna normal.

**Resultados.** Las manifestaciones gingivales, los dientes neonatales, el enanismo acromesomélico, las alteraciones óseas y radiológicas, ectodérmicas, la polidactilia postaxial, y la

ausencia de problemas respiratorios, permiten elaborar el diagnóstico de síndrome de Ellis-van Creveld (3).

**Conclusiones.** El EVC secundario a mutación homocigota o heterocigoto compuesto en los genes **EVC, EVC2, locus 4p16.2**, codifican proteínas ciliares transmembrana, regulan fases del crecimiento, especialización y organización normal de las células de muchas partes del cuerpo, mutados interfieren con el desarrollo del embrión, el crecimiento de dientes, uñas y huesos.

**Discusión.** Diagnóstico diferencial con la Displasia torácica asfíxica (DTA) ambas presentan talla corta, tórax estrecho, menos grave en el EVC; pelvis en «tridente» presente en ambos, la polidactilia y cardiopatía menos frecuentes en la DTA y sin componente ectodérmico.

La displasia craneoectodérmica (CED) caracterizada por defectos ectodérmicos y esqueléticos congénitos, craneosinostosis, dismorfias, nefronoptosis, fibrosis hepática y anomalías oculares (retinitis pigmentosa), sin polidactilia. Secundaria a mutación del gen, *WDR35*, necesario para la correcta localización de las proteínas EVC, EVC2 y SMO en el cilio primario.

### Bibliografía.

1. Ellis R.W.B., Van Creveld S. Syndrome characterised by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondro-dysplasia and congenital morbus cordis: result of three cases. 1940. Arch Dis Child.15:65-84.
2. Ruíz-Pérez VL, Ide SE, Strom TM, Lorenz B, Wilson D, Woods K, King L, Francomano C, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodistal dysostosis. 2000. Nat Genet. 24(3): 283-286.

# PROPUESTA DE ABORDAJE GENÉTICO DE LAS PÉRDIDAS GESTACIONALES TEMPRANAS

Sevilla Montoya R, Martínez Juárez A, Monroy Muñoz I, Pérez Durán J, Quintana Palma M, Ibañez Salvador JC, Valdespino Vázquez Y, Aguinaga Ríos M

**Departamento de Investigación en Genética Humana, Instituto Nacional de Perinatología.  
México CDMX**

Email: rosabasevilla@hotmail.com

*Palabras clave: pérdida gestacional temprana, aneuploidías, abordaje*

**Introducción:** La pérdida gestacional temprana es la que abarca hasta las 21.6 semanas de gestación. Se conoce que hasta el 60% de las pérdidas gestacionales del primer trimestre son debidas a aneuploidías, sin embargo frecuentemente no son estudiadas ni abordadas adecuadamente. El modelo clásico de estudio genético a las parejas con pérdidas recurrentes es el cariotipo, siendo costoso y detectando únicamente entre el 2-5% de portadores de rearrreglos estructurales<sup>1,2</sup>.

**Material y métodos:** Se analizaron las bases de datos de estudios citogenéticos solicitados con los términos de “pérdidas gestacional recurrente” o “abortadora habitual”, recibidas en el departamento de Genética y Genómica del Instituto Nacional de Perinatología de enero de 2011 a julio de 2018. A partir de febrero de 2018 se inició la siembra preferente de vellosidades coriales, ofreciendo a todas las pacientes con pérdidas menores o igual a 21.6 semanas estudio citogenético, en caso de falla de crecimiento se realizaba estudio de MLPA con Kit 070. Se realiza la siembra de vellosidades coriales con técnica de extracción y se analiza el tejido 5 días posterior, en caso de contaminación o falta de crecimiento se pasaba tejido de vellosidades seleccionadas a estudio de MLPA.

**Resultados:** De enero de 2011 a agosto de 2018 se realizaron 1055 cariotipos de sangre periférica por el diagnóstico de “pérdida gestacional recurrente” o “abortadora habitual”. De éstos hubo 16 pacientes con translocaciones recíprocas balanceadas (1.51%); 4 (0.37%) pacientes tuvieron otro rearrreglo estructural o mosaicismo cromosómico. En total se encontraron 1.88% de pacientes con anomalías cromosómicas. En ese mismo periodo se realizaron 517 cultivos de tejido de los cuáles 131 corresponden a pérdidas tempranas o pérdida gestacional recurrente menor o igual a 21.6 semanas de gestación. En ese grupo se detectaron 31 casos de aneuploidías lo que corresponde al 23.66%. A partir del 2015 se inició el estudio citogenético molecular con prueba de MLPA realizando desde esa fecha 26 estudios en tejido de aborto, de los cuáles 6 mostraron alguna anomalía, representando el 23% de los casos.

**Discusión:** De acuerdo a lo detectado en nuestros resultados el abordaje clásico de estudio de pérdida gestacional recurrente en el que se realiza cariotipo en sangre periférica a la pareja con éste antecedente, a pesar de ser correcto arroja un porcentaje de anomalías muy bajo, a un costo

elevado. El estudio del tejido fetal, de manera particular el tejido placentario realizando de manera inicial un cultivo para la obtención de cromosomas y en caso de falla de crecimiento; lo cual es muy común a nivel internacional; una extracción de DNA y estudio de MLPA puede ayudarnos a proporcionar a la pareja hasta en el 23.66% de las ocasiones una causa etiológica, disminuyendo el estrés e identificando de manera apropiada a los pacientes que requieren de manera selectiva cariotipo en ambos miembros de la pareja. En nuestra institución se ofrecen procedimientos reproductivos de alta complejidad, y en los casos seleccionados se realizó toma de muestra por histeroscopia al tener pérdidas tan tempranas como 5.2 semanas con lo que el material que se obtuvo fue de alta calidad. Anteriormente se realizaba cultivo de tejido de cordón umbilical fetal, sin embargo la tasa de fallo de crecimiento es muy alta, por lo que los esfuerzos actuales se canalizan a la obtención de tejido placentario con un abordaje específico que disminuye la posibilidad de contaminación y que permite mejorar la viabilidad y condiciones de la muestra.

**Conclusiones:** El conocer si una paciente que presenta una pérdida gestacional temprana tendrá más pérdidas en el futuro hasta el momento no es factible. El estudio clásico de pérdida gestacional recurrente a partir de 2 pérdidas o más ofrece etiologías cromosómicas en un porcentaje muy bajo de pacientes. Excluyendo a las parejas con pérdida posterior a las 22 semanas, óbitos o fetos con defectos que requieren de un abordaje diferente, consideramos que ofrecer a todas las pacientes desde la primera pérdida gestacional un estudio citogenético realizando de primera instancia un cultivo y en caso de falla un MLPA puede disminuir el estrés materno, darnos resultados citogenéticos y ayudarnos a seleccionar a las parejas que requieren de mayor estudio, o a las que requerirán en un futuro diagnóstico preimplantación.

**Bibliografía:** 1. Regan L, Backos M, Rai R. 2011. Green-top Guideline No 17. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), London.  
2. Hydel KJ, Schust DJ. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a023119

## EL ANÁLISIS MOLECULAR DE PÉRDIDAS GESTACIONALES UTILIZANDO AMPLIFICACIÓN MÚLTIPLE DE SONDAS LIGADAS (MLPA): COMPLEMENTO DEL ANÁLISIS CITOGENÉTICO

Javier P. Durán, Irma Monroy Muñoz, Rosalba Sevilla Montoya, Jorge Cerón Albarrán, Mónica Aguinaga Ríos  
Departamento de Genética Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes.

Correo electrónico: [djavier40@gmail.com](mailto:djavier40@gmail.com)

*Palabras clave: pérdidas gestacionales, MLPA, diagnóstico perinatal*

**Introducción.** Aproximadamente el 65% de todas las concepciones y el 15% de los embarazos clínicamente reconocidos terminan en la pérdida del embarazo. Las pérdidas gestacionales tempranas (PGTE) (antes de las 22 semanas) afectan al 1% de las mujeres, la etiología puede ser multifactorial, pero la causa más frecuente se relaciona con anomalías cromosómicas, en su mayoría aneuploidías (60%) (1). Las pérdidas gestacionales tardías (PGTA) o muerte fetal (después de la semana 22), también son de origen multifactorial, el diagnóstico en estos casos se realiza analizando al feto y a la placenta. La etiología por anomalías cromosómicas es aproximadamente del 15% de los casos (principalmente monosomía del X, trisomía 13 y 18) (2)(3).

El análisis citogenético en las PGTE y PGTA se realiza mediante el cariotipo GTG; sin embargo, entre el 20-60% no se obtiene resultado por contaminaciones o fallas en el cultivo. Las técnicas moleculares, como el MLPA, analizan el DNA de los tejidos. Diferentes estudios han demostrado que se obtienen resultados concordantes con los cariotipos<sup>1,3</sup>. Por lo que el objetivo de este estudio fue estudiar la utilidad de la técnica de MLPA en el diagnóstico genético de los productos de las pérdidas gestacionales del servicio de genética del INPer.

**Material y Método.** Se extrajo el DNA de las muestras de tejidos de pérdidas gestacionales y realizó MLPA siguiendo las indicaciones del proveedor.

- Se analizaron 20 casos de muerte fetal temprana. Los tejidos (Cordón umbilical, placenta, células en cultivo), se analizaron con MLPA (SALSA P070 analiza regiones subteloméricas de los 24 cromosomas). Los tejidos previamente presentaron falla en el crecimiento para el estudio de cariotipo.
- 39 casos de pérdidas gestacionales tardías se analizaron mediante el kit (SALSA P290 aneuploidías 13, 18, 21, X, Y y síndromes de microdeleciones frecuentes).
- Se analizó la sensibilidad de la técnica (porcentaje de identificación de mosaicos genéticos) con diluciones de DNA de una muestra con cariotipo 47,XY, +18 y una 46,XX.

**Resultados.** De 20 casos de PGTE, dos muestras no se pudieron analizar: una por falta de tejido embrionario y una más por contaminación bacteriana. En todos los demás casos, incluidas las PGTA fueron analizados.

Se identificaron alteraciones en el 33.3% y 22.2% de los casos de PGTE y PGTA respectivamente. Se observaron

alteraciones frecuentes como las trisomías de los cromosomas 13, 18, 21 y la monosomía del cromosoma X. Además de alteraciones poco frecuentes en PGTE como la trisomía de los cromosomas X y 4. En un par de casos se observaron microdeleciones (Tabla1).

**Tabla 1. Resultados de MLPA en pérdidas gestacionales.**

Pérdida gestacional temprana		Pérdidas gestacionales tardías	
Sin alteración	Casos	Sin alteración	Casos
RSA(SALSA070) (X,Y)	5	RSA(SALSA MLPA) (X,Y) Sin Alteración	13
RSA(SALSA070) (X,X)	7	RSA(SALSA MLPA) (X,X) Sin Alteración	14
<b>Aneuploidías</b>		<b>Aneuploidías</b>	
RSA(SALSA070)(1-22)x2 (X)x1	2	RSA(SALSA 290)(18,21)x2 (18)x3 (X)2	2
RSA(SALSA070)(1-3)x2 (4)x3 (5-22)x2 (X,Y)	1	RSA(SALSA 290)(13,21)x2 (18)x3 (X,Y)	3
RSA(SALSA070)(1-22)x2 (X)x3	1	RSA(SALSA 290)(13,21)x2 (18)x3 (X,X)	1
RSA(SALSA070)(13,21)x2 (18)x3 (X,Y)	1	RSA(SALSA 290)(13,18)x2 (21)x3 (X,X)	1
<b>Delección</b>		<b>Delección</b>	
RSA(SALSA070) (15q11.2)x3 (15q26.3)x2	1	RSA(SALSA 290)(13,18,21)x2 (22q11)x1 (X,X)	1
<b>Total 18</b>		<b>Total 36</b>	

Se determinó que técnica puede detectar mosaicos del 40% de DNA con la alteración (Tabla 2).

**Tabla 2. Análisis de la sensibilidad de la prueba MLPA**

DNA 47,XY +18	DNA 46,XX		
50%	50%	RSA(MLPA290) (18)x2.35	Detectable
40%	60%	RSA(MLPA290) (18)x2.25	Detectable
30%	70%	Solo una sonda (18)x2.25	Confuso
20%	80%	RSA(MLPA290) (18)x2	No detectable
10%	90%	RSA(MLPA290) (18)x2	No detectable
100%		RSA(MLPA290) (18)x3	Positivo +18
	100%	RSA(MLPA290) (18)x2	Femenino normal

**Discusión.** Se ha demostrado que el estudio de MLPA tiene resultados diagnósticos similares al cariotipo, además presenta ventajas como el tiempo de obtención del resultado, menores costos, alta sensibilidad (detecta mosaicos del 40%) y que en la mayoría de los casos se obtienen resultados (4). Sin embargo, tiene ciertas limitaciones en la identificación de translocaciones recíprocas o poliploidías (3), por lo que idealmente, es recomendable hacer cariotipo y MLPA o utilizarse el estudio molecular como alternativa cuando se presentan fallas en el crecimiento del cultivo del cariotipo.

**Conclusión.** El análisis molecular mediante MLPA es una herramienta sensible y eficaz en costos para el estudio de tejidos embrionarios de pérdidas gestacionales, como complemento del cariotipo.

### Bibliografía

- 1.- Kim J, Lyu S, Sung S, Park J, Cha D et al. 2015. Arch Gynecol Obstet. 2015 Feb;291(2):347-54
- 2.- Medina C, Castro J, Grether P, Aguinaga M. Ginecol Obstet Mex. 2012 May;80(5):313-9.
- 3 Carvalho B, Dória S, Ramalho C, Brandão O, Sousa M et al Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Dec;153(2):151-5
- 4.- Saxena D, Agarwal M, Gupta D, Agrawal S3, Das V, Phadke SR. J Postgrad Med. 2016 Oct-Dec;62(4):239-241

## CORRELACIÓN PRENATAL Y POSNATAL DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS LETALES

Jéssica Cristina Armijos Torres<sup>1</sup>, Sandra Acevedo Gallegos<sup>2</sup>, Mónica Aguinaga Ríos<sup>1</sup>

1) Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes,

2) Departamento Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

cris\_armil@hotmail.com / aguinagamonica09@gmail.com

*Palabras clave: displasia esquelética letal*

**Introducción:** Las displasias esqueléticas (DE) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la alteración primaria del tejido óseo y/o cartilaginoso.<sup>1</sup> La prevalencia de DE letal corresponde a 0.95 a 1.5 por 10000 RNV.<sup>2</sup> La importancia de esta patología radica en que es responsable del 5% de los defectos congénitos encontrados en los recién nacidos y posee una letalidad cercana al 50%.<sup>3</sup> Existen características ecográficas para definir la letalidad de una DE como: Grado de acortamiento femoral <4 desviaciones estándar, por debajo de la media; volúmenes pulmonares <p5 para edad gestacional, relación longitud del fémur para circunferencia abdominal <0.16 con polihidramnios y relación circunferencia de tórax con circunferencia abdominal: <0.6. El estudio radiológico (RX) es fundamental para confirmar la afección ósea e intentar aproximarse a un diagnóstico preciso.<sup>4,5</sup>

**Objetivo:** Describir las características ultrasonográficas prenatales, clínicas y radiológicas al nacimiento de los pacientes con DE letales en el Instituto Nacional de Perinatología.

**Metodología:** Estudio descriptivo de tipo retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico prenatal y radiológico de DE letal entre Enero de 2010 a Agosto de 2018. Se revisaron los ultrasonidos prenatales para conocer los criterios de letalidad de cada paciente. Se incluyeron las siguientes variables del ultrasonido prenatal: Tamaño del hueso, forma, densidad ósea y criterios de letalidad.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, se encontraron 25 fetos con sospecha de DE letal. En la Tabla 1 se especifican los diferentes tipos encontrados. La Osteogénesis Imperfecta se presentó en 12(48%) pacientes, de los cuales el 58% de los casos correspondía al tipo IIA. Se evaluaron los Criterios de letalidad prenatal, en donde se encontraron que 23 casos incluían criterios de letalidad. Se reportó un caso familiar con dos hijos afectados de Síndrome de costilla corta polidactilia Verma Naumoff En uno de los casos con diagnóstico radiológico de costilla corta,

se sospechó displasia tanatofórica por ultrasonido prenatal y en otro de los casos de osteogénesis imperfecta tipo IIA se sospechó de hipofosfatasa descartándose con radiografías al nacimiento y medición de fosfatasa alcalina normal. En uno de los casos de Osteogénesis imperfecta tipo IIC se sospechó Acondrogénesis de forma prenatal. En cuanto a su evolución: 10 (40%) pacientes murieron en el período neonatal y en 8 (32%) casos los padres solicitaron apoyo para la interrupción del embarazo. El estudio radiológico se realizó en todos los casos.

**Tabla 1:** Frecuencias reportadas de DE en los periodos de Enero 2010 a Agosto 2018 en Instituto Nacional de Perinatología.

Displasia Esquelética Letal	Numero	Porcentaje (%)
Osteogénesis imperfecta tipo IIA	7	28
Osteogénesis imperfecta IIB	2	8
Osteogénesis imperfecta IIC	3	12
Acodrogénesis tipo IB	1	4
Acondrogénesis tipo II	2	8
Displasia tanatofórica	3	12
Costilla corta y polidactilia Verma Naumoff	2	8
Tórax asfíxiante	1	4
Displasia Campomélica	1	4
Hipofosfatasa	1	4
Síndrome de costilla corta	2	8
<b>Total</b>	25	100%

**Conclusiones:** La evaluación inicial de pacientes con embarazo de una DE letal constituye un reto diagnóstico, dado que la integración diagnóstica definitiva en la mayoría de los casos se completa al nacimiento. Es importante hacer énfasis especial en la sospecha clínica temprana y destacar la necesidad de un estudio radiológico adecuado.

**Bibliografía:** (1) Sewell et al. J Back Musculoskelet Rehabil. 2015, 28, 3,575-590. (2) Krakow D. Skeletal Dysplasias. Clin Perinatol 2015;42: 301-319. (3) Bonafe et al. 2015. Am J Med Genet Part A 167A:2869-2892. (4) Milks K. et al. Pediatr Radiol. 2017 Feb;47(2):134-145 (5) Guzmán M. et al. Rev Invest Clin. 2012 Sep-Oct;64(5):429-36.



## DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIÓN DE ANEUPLOIDIAS: UN AÑO DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA.

Leslie Patrón-Romero, Horacio Almanza-Reyes, José Hernández-Ledezma, Fabián Walters-Arballo.  
Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Clínica Fertilité, Hospital Ángeles Tijuana  
[leslie.patron@uabc.edu.mx](mailto:leslie.patron@uabc.edu.mx)

Palabras clave: *Diagnóstico preimplantación, aneuploidía, secuenciación de siguiente generación.*

**Introducción:** La transferencia de embriones euploides es un factor de suma importancia para incrementar la tasa de éxito en la implantación y del embarazo, así como para disminuir el riesgo de pérdida gestacional en pacientes que requieran técnicas de reproducción asistida como lo es la fertilización *in vitro* (FIV). Las aneuploidías son la causa más frecuente de aborto espontáneo en el primer trimestre y de aborto recurrente, por lo que el análisis cromosómico embrionario es de relevancia, ya que proporciona un buen valor predictivo para un nacido vivo sano.<sup>1,2</sup> Las técnicas de diagnóstico preimplantación implementadas han evolucionado desde la hibridación *in situ* (FISH), la hibridación genómica comparativa con microarreglos (a-CGH), hasta la secuenciación de siguiente generación (NSG), cada una de ellas con alcances y limitaciones ampliamente descritos en la literatura médica.<sup>3,4</sup>

**Material:** Estudio retrospectivo que se realizó durante junio del 2017 a junio del 2018 en un centro de fertilidad y reproducción asistida privado en la Ciudad de Tijuana, Baja California.

**Métodos:** Se incluyeron 57 parejas de las que se realizaron 75 ciclos. Se llevó a cabo estimulación ovárica con el protocolo de mínima estimulación. Por guía ultrasonográfica se dio seguimiento folicular y captura de los ovocitos, para posteriormente realizar inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI). Se realizó biopsia de todos los embriones al día 5-7 post-fertilización. Se incluyeron entre 6-10 células de trofoectodermo aproximadamente de cada uno de los blastocistos, posteriormente, se utilizó la técnica de NSG para detección de aneuploidías, esta prueba también pudo detectar rearrreglos mayores de 20 MB.

**Resultados:** La edad materna promedio fue de  $38.3 \pm 5.3$  años vs. Edad paterna promedio  $37.2 \pm 5.7$  años. 17/57 (29.8%) de parejas recibieron ovocitos de donadora, el promedio de edad en este grupo fue de  $26.5 \pm 1.6$ . La principal indicación la estudio genético preimplantación fue la edad materna avanzada/baja reserva ovárica en 38/57 parejas (66%). El tiempo de búsqueda del embarazo fue de  $4.8 \pm 2.6$  años. Los niveles de Hormona Antimulleriana Humana AMH (ng/mL) fue de  $3.03 \pm 2.9$ , y el promedio del índice de masa corporal fue de  $BMI(kg/m^2) 30.8 \pm 4.7$ . Se analizaron un total de 231

embriones, de los que se obtuvieron resultados de 225 blastocistos (97.4%), sin resultados en 6 (2.5%). El grupo de blastocistos euploides fue de 121 (52.38%) vs. 91 (47.63) blastocistos aneuploides. Un 55(45.5%) correspondió al sexo cromosómico femenino vs. masculino 66 (54.5%), en el grupo de aneuploidías 48 (52.7%) femeninos vs. 43 (47.5%) masculinos. En este grupo se reportó trisomía en 47 (53%) muestras, 1 mosaico del cromosoma 8 y 46 (51%) casos de Monosomía. En 9 casos se reportó la presencia de trisomía y monosomía simultáneamente. En 12 (5.2%) blastocistos se reportaron anomalías cromosómicas complejas, en 2 (0.8%) los resultados fueron no concluyentes y en 4 (1.7%) se reportó bajos niveles de DNA por lo que no se pudo realizar la NSG.

**Discusión:** En nuestra investigación al igual que otros trabajos realizados en nuestro país y en el extranjero la principal indicación para realizar el diagnóstico preimplantación es edad materna avanzada, en este estudio el 52% fueron embriones euploides sin embargo se incluyeron embriones de donadoras. No se incluyó información de la tasa de implantación ni embarazo a término.

**Conclusión:** En el presente estudio la principal indicación para diagnóstico preimplantación de aneuploidías fue edad materna avanzada/baja reserva ovárica. Para poder cuantificar el impacto de la efectividad de esta técnica daremos seguimiento a la tasa de implantación y de embarazos a término.

**Agradecimientos:** A la colaboración del equipo Progenics (La Joya, San Diego, CA)

### Bibliografía:

1. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage, 2014, J Obstet Gynaecol Res, May;40(5):1174-9
2. Kaser D. The Status of Genetic Screening in Recurrent Pregnancy Loss. 2018 Obstet Gynecol Clin North Am. Mar; 45(1):143-154
3. López-Rioja MJ, et al. Estudio genético preimplantación para aneuploidías: resultados de la transición entre diferentes tecnologías, 2018. Ginecol Obstet Mex. 2018 febrero;86(2):96-1
4. Hansen KA, What is new in Recurrent Miscarriage?: Best Articles From the Past Year. 2017, Obstet Gynecol. Dec;130(6):1380-1382.

## IDENTIFICACIÓN PERINATAL DE DESBALANCES GENÓMICOS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA EN UNA MUESTRA DE FETOS Y RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN EL INPer.

Carmen Cerecedo<sup>1</sup>, Irma Eloisa Monroy-Muñoz<sup>2</sup>, Diana Gabriela Rogel-Ayala<sup>2</sup>, Juan Carlos Ibañez-Salvador<sup>2</sup>, María de Jesús Zavaleta-Abreu<sup>2</sup>, Guadalupe Razo-Aguilera<sup>2</sup>, Rosalba Sevilla-Montoya<sup>2</sup>,  
Alejandro Martínez-Juárez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, INPer. <sup>2</sup> Departamento de Genética y Genómica Humana, INPer.  
victoria\_c25@yahoo.com, alexmzj@hotmail.com

**Introducción:** Las cardiopatías congénitas (CC) son la causa principal de mortalidad perinatal a nivel mundial. Su prevalencia es de 8 a 10 por 1000 en recién nacidos (RN) de término y podría ser 10 veces mayor en RN pretérmino. Aproximadamente 25% de los fetos con CC, cariotipo normal y FISH negativo para la microdelección 22q11, presentan desbalances genómicos submicroscópicos (DGS) que solo son detectables mediante técnicas especializadas. Un diagnóstico preciso en etapa prenatal o neonatal temprana, incluyendo la identificación de factores genéticos asociados, podría mejorar el abordaje de cada caso, el asesoramiento pre y postnatal temprano, la toma de decisiones y optimizar los recursos en salud. Diferentes técnicas han destacado por su posible aplicación clínica al estudio de fetos y RN con CC, entre las que destacan la Amplificación Múltiple de Sondas Dependiente de Ligación (MLPA), la Hibridación Genómica Comparativa en Microarreglos (aCGH) y la Secuenciación de Siguiete Generación (NGS).

**Objetivos:** Caracterizar y contrastar los DGS identificados en diferentes subgrupos de fetos y RN con CC atendidos en el INPer para establecer posibles asociaciones entre los DGS identificados en la muestra de estudio, con diversas variables de interés para el abordaje diagnóstico prenatal de fetos con CC.

**Material y métodos:** Se estudiaron fetos y RN (vivos y muertos) atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología con diagnóstico de CC, nacidos entre abril de 2015 a enero de 2018. Se integraron dos grupos de comparación, uno integrado por casos con CC y presencia de otro defecto estructural, y otro por casos con CC aislada. En todos los casos

se realizó cariotipo convencional y, en caso necesario, análisis molecular complementario, con MLPA y aCGH. Los DGS probablemente patogénicos se caracterizaron para proponer posibles regiones de interés.

**Resultados:** Se incluyeron 106 casos con CC, de los cuales 46 (43.6%) fueron aislados y 60 (56.4%) presentaron otros defectos asociados. Las principales cromosopatías identificadas en la muestra fueron trisomía 21 y monosomía del X. Utilizando la prueba MLPA con el kit 311, para identificación de las principales alteraciones genéticas asociadas con CC, se identificaron 4 casos con microdelección 22q11.2. Todos ellos con múltiples defectos, 3 de ellos fueron de sexo femenino y uno de sexo masculino. No se identificaron otros DGS de alta recurrencia. Se identificaron casos aislados con desbalances únicos identificados mediante aCGH con posible relevancia para la etiología de CC.

**Conclusiones:** El tipo de CC diagnosticadas en nuestra muestra de estudio difiere de la reportada en la mayoría de las series de casos postnatales. Se identificó una mayor prevalencia de CC de alta letalidad. Se identificó a la microdelección 22q11 como el principal DGS presente en casos con diagnóstico prenatal de CC. Se identificaron regiones genómicas de interés para futuras investigaciones relacionadas con la presencia de factores genéticos asociados con las CC de mayor frecuencia en medicina prenatal.

### **Bibliografía**

1. *Indian heart journal*. Jan - Feb 2018; 70 (1):150-164.
2. *Korean circulation journal*. Mar 2018; 48 (3):209-216.

## UTILIDAD CLÍNICA DE LA TÉCNICA MLPA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN FETOS CON TAMIZ PRENATAL POSITIVO EN UNA MUESTRA DE PACIENTES MEXICANAS

Irma Eloisa Monroy-Muñoz<sup>1</sup>, Carlos Noé Farfán-Morales<sup>2</sup>, Diana Gabriela Rogel-Ayala<sup>1</sup>, Juan Carlos Ibañez-Salvador<sup>1</sup>, María de Jesús Zavaleta-Abreu<sup>1</sup>, Guadalupe Razo-Aguilera<sup>1</sup>, Cristhian Enrique Portugal-Cruz<sup>3</sup>, Alejandro Martínez-Juárez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Genética y Genómica Humana. Instituto Nacional de Perinatología

<sup>2</sup> Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular. CINVESTAV

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Materno Fetal. Instituto Nacional de Perinatología.

[irmae4901@gmail.com](mailto:irmae4901@gmail.com)

*Palabras Clave: MLPA, diagnóstico prenatal*

**Introducción.** Aunque se han diseñado pruebas específicas para lograr un análisis exhaustivo de enfermedades genéticas en muestras prenatales obtenidas mediante técnicas invasivas, dichas pruebas suelen ser inaccesibles para la mayoría de la población mexicana, ya sea por su alto costo o por la complejidad de su implementación. Por ello, es necesario desarrollar pruebas diagnósticas alternativas que mejoren la relación costo-efectividad para el estudio de las principales alteraciones genéticas de interés prenatal en nuestro medio. La técnica de Amplificación Múltiple de Sondas Dependiente de Ligación (MLPA) ha mostrado ser de gran utilidad para identificar alteraciones cromosómicas en diferentes escenarios clínicos, principalmente postnatales; además de ser relativamente económica y sencilla en su procesamiento e interpretación. Por tanto, en este trabajo se comparó el desempeño de la técnica de MLPA con el del cariotipo convencional para la detección de las aneuploidías presentes en muestras prenatales recibidas en el laboratorio de citogenética del INPer. También se contrastan las diferencias entre estas dos técnicas, que pudieran servir para proponer una estrategia de estudio factible de implementar en instituciones de atención pública en México.

**Material.** Muestra: Líquido amniótico (5mL) o muestra de biopsia de vellosidades coriales en solución salina. Extracción de DNA genómico: Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega). Termociclador Mastercycler Gradient (Eppendorf). Secuenciador ABI 3130 (Applied Biosystems). MLPA: SALSA MLPA P290 (Prenatal Microdeletions), SALSA MLPA P070 Subtelomeres Mix 2B probemix, SALSA MLPA P182 Centromere mix 2 probemix, y SALSA MLPA EK1 reagent kit (MRC Holland). Análisis: Software Coffalyzer. Cariotipo: Convencional con bandas GTG.

**Métodos.** En este estudio prospectivo, de cohorte, del Instituto Nacional de Perinatología, se incluyeron consecutivamente 100 mujeres con tamizaje prenatal positivo para cromosopatías y que solicitaron una prueba invasiva, ya fuera amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales. Las muestras prenatales se analizaron de forma independiente tanto por cariotipo como por MLPA. Se comparó en primer lugar, la precisión diagnóstica de

las técnicas para la detección de aneuploidías de cualquier cromosoma, así como translocaciones desbalanceadas. Finalmente se compararon los tiempos de entrega de resultados, empleando 3 diferentes combinaciones de sondas de MLPA.

**Resultados.** La precisión diagnóstica de la técnica de MLPA fue de 1,0 (con un intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,99 a 1,0) con una sensibilidad del 100% (IC del 95%: 0,96 a 1,0) y una especificidad del 100% (IC del 95%: 0,99 a 1,0).

El tiempo medio de entrega de resultados para MLPA fue de 6 días (rango 4 a 8) y 17 días (rango 15 a 20) para cariotipo.

**Discusión.** En general, en el diagnóstico prenatal se ha reportado que el cariotipo tiene una sensibilidad de 73,36% y una especificidad de 99,86%<sup>1</sup>. La prueba de MLPA, utilizando la estrategia propuesta en el presente estudio, permitió identificar correctamente todas las aberraciones cromosómicas detectadas por cariotipo, incluyendo monosomía del X, trisomía 21, monosomía 21, trisomía 18, translocaciones desbalanceadas y cromosoma marcador. Además, se identificaron resultados normales y anormales por MLPA en muestras sin desarrollo del cultivo celular. La precisión diagnóstica del MLPA fue estadísticamente similar a la del cariotipo. En comparación con el cariotipo, el MLPA acertó 12 días el tiempo de espera y redujo los costos (resultados no mostrados), incluso al usar más de un kit de MLPA por muestra.

**Conclusión.** En la práctica clínica habitual en el INPer, la precisión diagnóstica de la combinación de kits de MLPA es comparable con la del cariotipo, disminuye el tiempo de espera de resultados, reduce los costos y por tanto, podría proponerse como una estrategia para sistemas de salud pública en países en desarrollo.

**Agradecimientos.** Este proyecto recibió financiamiento del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social del CONACyT. También agradecemos a DIASA por el financiamiento para la presentación de este trabajo.

### Bibliografía.

1. Lichtenbelt KD, Knoers NV, Schuring-Blom GH (2011). Cytogenet Genome Res. 135(3-4):241-50.

## ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE FETAL EN UN PERIODO DE DOS AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.

Mónica Aguinaga Rios<sup>1</sup>, Daniela Medina Castro<sup>1</sup>, M. Yolotzín Valdespino Vázquez<sup>2</sup>, Salvador Espino y Sosa<sup>3</sup>, Rosalba Sevilla Montoya<sup>1</sup>, Irma E. Monroy Muñoz<sup>1</sup>, J. David Soriano Jiménez<sup>2</sup>, A. Cecilia Helguera Repetto<sup>4</sup>, Javier Pérez Durán<sup>1</sup>, María Cervantes Sodi<sup>1</sup>, Luisa F. Mariscal Mendizábal<sup>1</sup>, Mauricio R. Murillo Vilches<sup>1</sup>, D. Gabriela Rogel Ayala<sup>1</sup>, Jorge Arturo Cardona Pérez<sup>5</sup>.

Departamento de Genética<sup>1</sup>, Patología<sup>2</sup>, Subdirección de Investigación Clínica<sup>3</sup>, Biología Celular<sup>4</sup> y Dirección General<sup>5</sup>. Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes.

Correo electrónico: [aguinagamonica09@gmail.com](mailto:aguinagamonica09@gmail.com)

*Palabras clave: muerte fetal, principales causas, sistemas de clasificación*

**Introducción:** La muerte fetal definida como aquella que ocurre a partir de las 22 semanas de embarazo, se presenta con una tasa promedio de 7.9 por cada 1000 nacimientos en México (1). Enfermedades maternas, fetales y placentarias son las principales causas de muerte fetal. Diferentes sistemas de clasificación han sido propuestos para el análisis de estas causas. La red colaborativa de muerte fetal (SCRN) desarrolló una herramienta para conocer las causas basada en una evaluación exhaustiva (2). Recientemente, la OMS recomendó el uso de la clasificación estadística internacional de mortalidad perinatal (ICD-PM) (3). En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), se han establecido estrategias para disminuir la muerte materna y neonatal, sin embargo, la muerte fetal ha permanecido constante.

El objetivo del trabajo fue determinar las causas de muerte fetal utilizando dos sistemas diferentes de clasificación durante un periodo de dos años en el Instituto Nacional de Perinatología.

**Material:** Se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo durante el periodo comprendido entre Enero de 2016 a Diciembre de 2017. Se incluyeron a todos los pacientes con muerte fetal a partir de 22 semanas de gestación.

**Métodos:** Se realizó una historia clínica detallada de la madre del paciente que incluyó la presencia de enfermedad materna, el control prenatal y los hallazgos del ultrasonido. Al nacimiento, se realizó la exploración física del paciente por un médico genetista y el estudio de placenta y autopsia (en caso de haber sido aceptada) por Patología. En todos los casos se realizó estudio radiológico. En caso de defectos congénitos se tomó una muestra de cordón umbilical para la realización de cariotipo y/o MLPA. Se utilizaron los sistemas de clasificación propuestos por la OMS (ICD-PM) y por el grupo colaborativo de investigación en muerte fetal (INCODE).

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se presentaron 234 muertes fetales. El 54.6% se presentaron antes del trabajo de parto y 43.6% intraparto. De las muertes anteparto, 31.8% se presentaron entre las 32 y 36 semanas de gestación (sdg) y 29.5% entre las 24 y 27

sdg. El 92% de las muertes intraparto ocurrieron entre las 22 y 27 sdg. El sistema ICD-PM mostró que la mayoría (84.3%) de los casos con muerte intraparto fueron secundarias a un evento agudo que ocasionó hipoxia al nacimiento. En el caso de los pacientes con muerte anteparto, el 44.6% se debieron a defectos congénitos. Doce pacientes presentaron alteraciones cromosómicas. En la Tabla 1 se muestran las causas según la clasificación INCODE. En 26 casos el embarazo fue gemelar doble. Se realizó ultrasonido prenatal a 144 (61.5%) fetos, de los cuales en 90 (62.5%) casos se encontraron defectos congénitos. El 28.2% de las parejas autorizaron estudio de autopsia. En 3 pacientes no se logró determinar la causa de la muerte fetal.

**Tabla 1**

Causa Probable	Muerte Anteparto (no. de casos)	Muerte Intraparto (no. de casos)
1.- Condición materna	15	7
2.- Complicación obstétrica	13	77
3.- Condición hematológica	0	0
4.- Alteración fetal	50	4
5.- Infección placentaria o fetal	7	18
6.- Condición placentaria	32	5

**Conclusiones:** La causa más común de muerte fetal anteparto en el INPer son las alteraciones fetales debido a que es un centro de referencia para defectos estructurales prenatales. El análisis del cordón umbilical por MLPA es un método eficiente y de bajo costo para determinar las alteraciones cromosómicas. La causa más común de muerte intraparto es la complicación obstétrica.

## IDENTIFICACION DE VARIANTES DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL GEN FOXL2 POSIBLEMENTE ASOCIADAS CON INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA IDIOPÁTICA

Jorge A. Cerón Albarrán<sup>1</sup>, Irma E. Monroy Muñoz<sup>1</sup>, Alejandro Martínez Juárez<sup>1</sup>, Rosalba Sevilla Montoya<sup>1</sup>, Nayeli Martínez Cruz<sup>1</sup>, Adrián Flores Romero<sup>1</sup>, Vianney Cortés-González<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”. <sup>2</sup>Asociación Para Evitar la Ceguera en México. Contacto: [ceron330393@gmail.com](mailto:ceron330393@gmail.com) , [irmae4901@gmail.com](mailto:irmae4901@gmail.com)

*Palabras clave: FOXL2, falla ovárica primaria (FOP) idiopática, variantes genéticas*

**Introducción.** La insuficiencia ovárica primaria (IOP) también conocida como falla ovárica prematura o menopausia prematura, se define como el cese de la ovulación y las funciones ováricas endocrinas en mujeres menores de 40 años. Su etiología es diversa y puede deberse a causas iatrógenas o espontáneas; dentro de las espontáneas hasta el 90% de los casos la etiología no puede ser detectada (idiopática). Aunque han sido pocos los casos donde mutaciones en un solo gen se han asociado con este padecimiento, se sabe que el gen *FOXL2* posee un papel importante en el desarrollo ovárico temprano y su expresión en las células de la granulosa afecta su diferenciación, así como la formación de folículos. El gen *FOXL2* codifica para un factor transcripcional de 376 aminoácidos, con un dominio de unión a DNA de hélice-vuelta-hélice, además la expansión de la región de repetidos de Adenina y otras mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome de Blefarofimosis Ptoisis Epicanto Inverso (BPEI) y con falla ovárica prematura tipo 3.

**Material.** Obtención de muestra: Tubo BD Microtainer® EDTA K2 (Becton Dickinson). Extracción de DNA genómico: Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega). PCR: Primers a 10pmol/μL, Muestras de DNA a 100ng/uL, HotStarTaq® Master Mix (Qiagen). Secuenciación: Primers a 3.2pmol/μL. ExoSAP-IT® (USB Corporation). Kit BigDye® v3.1 Terminator Sequencing Cycle (Applied Biosystems). Kit Dye Ex 2.0 spin kit (Qiagen). Secuenciador ABI 3130 (Applied Biosystems). MLPA: SALSA MLPA P054 FOXL2-TWIST1 probemix y SALSA MLPA EK1 reagent kit (MRC Holland).

**Métodos.** De la clínica de infertilidad del INPer se seleccionaron 6 casos consecutivos con diagnóstico de falla ovárica idiopática no familiar, con estudios hormonales completos y cariotipo convencional normal. Además, se seleccionaron dos casos con diagnóstico clínico de BPEI como controles, uno del INPer y otro de la Asociación para evitar la ceguera en México. Se extrajo DNA genómico y se refrigeró a -20°C hasta su uso posterior. Se diseñaron primers para la región exónica de *FOXL2*, se estandarizaron las condiciones óptimas para PCR punto final y secuenciación capilar. Se realizó la

técnica de MLPA siguiendo las instrucciones del fabricante. Se realizaron análisis bioinformáticos de las secuencias con los softwares Bioedit, Blastn y Mutalizer. Los MLPA fueron analizados con el software Coffalizer.

**Resultados.** Se identificaron 38 variantes dentro del gen *FOXL2*, el número mínimo de variantes por paciente fue 9 y el máximo 18. De las variantes encontradas, 25 son sinónimas, incluyendo 14 transiciones y 11 transversiones. Siete variantes fueron recurrentes, presentándose en al menos 5 muestras analizadas. De las 13 restantes, 12 resultan en un cambio de aminoácido y una en delección en la posición NG\_012454.2:g.5604del que produce una proteína trunca (caso con BPEI). No se detectaron CNVs por MLPA.

**Discusión.** El cambio en la proteína ocurre por una delección de una C en la posición 5604, lo cual provoca un cambio de aminoácido y un corrimiento en el marco de lectura, lo que resulta en una proteína de 150 aminoácidos. Las variaciones que se encuentran en la mayoría de las muestras podrían estar relacionadas con la evolución de la falla ovárica prematura de las pacientes estudiadas.

**Conclusiones.** La mayoría de las variaciones encontradas no son relevantes en la correcta formación de la proteína. Las variaciones con cambio de aminoácido se deben evaluar funcionalmente para conocer si tienen alguna relación con FOP. Las variantes repetidas podrían servir como indicadores para el diagnóstico de FOP o en el desarrollo de esta enfermedad.

**Agradecimientos.** Al departamento de Genética y Genómica Humana del INPer, por su apoyo brindado a esta investigación.

### **Bibliografía.**

1. Nelson LM. 2009. NIH Public Acces. N Engl J Med. 306(11), 06-14
2. Karina Juárez R. PhD<sup>1a</sup>, Ricardo Lara A. PhD<sup>1b</sup>, José García O. PhD<sup>1c</sup>. 2012. Rev. chil. obstet. ginecol. vol.77 no.2
3. Poursmaeili, Fazeli Z. 2014. Int J Fertil Steril, Apr 08 1-12
4. Welt CK. 2008. Clin Endocrinol (Oxf). 68(4): 499-509



## PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA EL ABORDAJE PRE Y POSTNATAL DE LA ENFERMEDAD QUÍSTICA RENAL.

Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal<sup>1</sup>, María Yolotzin Valdespino Vázquez<sup>1</sup>, Javier Pérez Durán<sup>1</sup>, Mónica Aguinaga Ríos<sup>1</sup>. Instituto Nacional de Perinatología. luisafermariscal@gmail.com  
 Palabras clave: Enfermedad Renal Quística, CAKUT y Muerte Perinatal

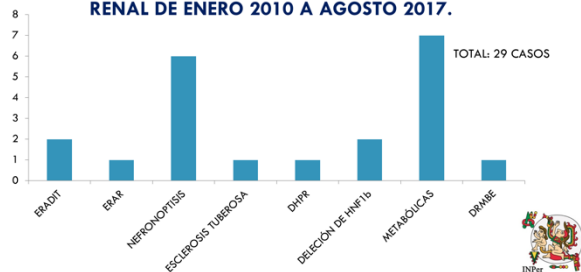
**Introducción:** La muerte fetal ha tenido un importante incremento en el INPer en los últimos años, la enfermedad quística renal (EQR) y las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) representan aproximadamente el 20% de todos los defectos congénitos mayores. Se diagnostican con mucha frecuencia en la etapa prenatal y representan una de las principales causas de muerte en la etapa perinatal y durante la infancia. Las enfermedades renales perinatales presentan gran heterogeneidad genética, se han descrito más de 100 genes causales, sin embargo, en algunas de éstas se ha descrito herencia digénica y la presencia de genes modificadores los cuales, explican la variabilidad en el fenotipo. Los estudios moleculares actuales, como el estudio de exoma clínico, han contribuido al conocimiento de nuevos genes cuyas variantes patogénicas ocasionan estas alteraciones y en conjunto representan el 40% de la etiología. Los pacientes confirmados con afección renal en el INPer, no tienen un diagnóstico específico y no se conoce la etiología específica por lo que no se puede otorgar un adecuado manejo y asesoramiento reproductivo.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal simple de todos los pacientes con muerte perinatal por EQR o agenesis renal bilateral nacidos en el INPer durante Enero 2010 a Junio de 2018. Se invitó a participar a los padres de los pacientes, se solicitó su consentimiento informado y se realizó exploración

clínica y USG renal de ambos. Se realizó exploración clínica detallada en patología para reclasificación, se tomó una muestra de cordón umbilical y se realizó estudio citogenético y/o extracción de ADN según fuera el caso. Previamente se realizó un algoritmo clínico diagnóstico que integra datos clínicos, anatomopatológicos, histopatológicos y moleculares (figura 1), lo que nos permitió orientarnos a una sospecha diagnóstica más precisa para decidir el tipo de estudio a realizar.

**Resultados:** Se revisaron 113 expedientes clínicos del INPer del 2010 a junio de 2018 con muerte perinatal y alteración renal, 42 pacientes cumplían con criterios clínicos, 29 pacientes con diagnóstico histopatológico, 17 pacientes con muestra de DNA, 13 pacientes con adecuada cantidad e integridad para realizar estudio de exoma en una segunda etapa. En la Figura 2 se observan

RECLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE ENFERMEDAD QUÍSTICA RENAL DE ENERO 2010 A AGOSTO 2017.



los **Figura 2** s encontrados hasta el momento.

**Conclusiones:** La enfermedad renal perinatal es una de las principales causas de muerte durante esta etapa. Su amplio espectro clínico incluso intrafamiliar dificulta un diagnóstico oportuno y por lo tanto un asesoramiento adecuado para futuros embarazos. Los USG prenatales son operador dependiente y generan confusión durante el abordaje diagnóstico. El algoritmo clínico propuesto combina los datos ultrasonográficos, histopatológicos, moleculares, clínicos y familiares que permiten una mejor clasificación inicial y así, lograr un diagnóstico preciso hasta en un 60% de los casos. Es indispensable estar familiarizado con las características específicas de cada patología para evitar clasificaciones erróneas de forma prenatal y poder dar un mejor seguimiento y manejo a cada paciente.

**Bibliografía:** 1. Rasmussen M, et al. Prenat Diagn. 2016;36(9):847–53. 2. Avni FE, et al. Am J Roentgenol. 2012;198(5):1004–13. 3. Cramer MT, et al. Nat Kidn Found. 2015;22(4):297–305. 4. Erger F, et al. Arch Gynecol Obstet. 2017;295(4):897–906. 5. Rasmussen M, et al. Clin Genet. 2018 Apr;93(4):860–869.

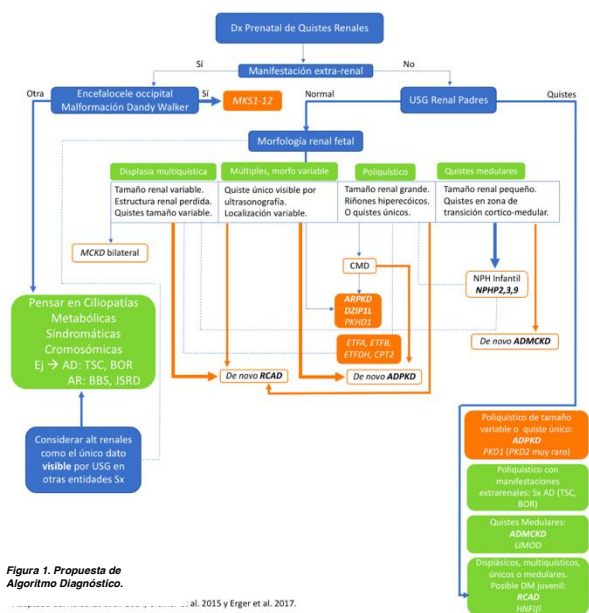


Figura 1. Propuesta de Algoritmo Diagnóstico. al. 2015 y Erger et al. 2017.

## ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE UNA MUESTRA DE PACIENTES CON HIDROPS FETAL NO INMUNE DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

Daniela Medina Castro, Pamela Ayala Hernández, Andrea Argil González, Alonso Ortigón López, María Amparo Morales Acuña, Alejandro Martínez Juárez. Departamento de Genética y Departamento de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

*Palabras clave: hidrops fetal, diagnóstico prenatal, hidropesía fetal.*

Correo electrónico: [danmeca@hotmail.com](mailto:danmeca@hotmail.com)

**Introducción:** El hidrops fetal (HF) es una acumulación anormal de fluido en los compartimentos extravasculares y cavidades corporales fetales y se puede presentar en cualquier momento del embarazo. Los criterios diagnósticos incluyen acumulación de fluidos en 2 o más de las siguientes cavidades: Subcutáneo (>5mm), pericárdico, pleural, abdominal. Se puede acompañar de polihidramnios y de engrosamiento placentario ( $\geq 4$ cm en segundo trimestre o  $\geq 6$ cm en el tercero). Tiene una incidencia de 1:1500-4000 nacimientos. Se clasifica en hidrops inmune (HFI) y no inmune (HFNI). Actualmente es más frecuente el HFNI, para el cual se han reportado más de 150 causas, incluyendo varios factores genéticos, por lo que el diagnóstico etiológico es de suma importancia para así poder otorgar un asesoramiento preciso, orientar el pronóstico, la toma de decisiones pre y postnatales, así como el riesgo de recurrencia. Los casos idiopáticos se reportan del 20 al 50% dependiendo la evaluación realizada. En una revisión reciente de la literatura, no identificamos estudios epidemiológicos sobre HFNI en nuestro país, por lo que en este trabajo se describen las características de diferentes variables de interés médico en una muestra de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPerIER) en los últimos 10 años.

**Material y métodos.** Se revisaron los expedientes de los casos reportados con HF (recién nacido y/o madre) atendidos en el INPerIER en el período comprendido entre el 1° de enero de 2007 y el 31 de junio de 2018, en búsqueda de una serie de variables maternas, y fetales y/o neonatales (antropométricas, sociodemográficas, genéticas/hereditarias, reproductivas y ambientales), con las que se integró una base de datos y se clasificaron las causas de acuerdo con las categorías de Bellini y cols. Se seleccionó aleatoriamente un grupo control (histórico) de una base de registro de defectos congénitos que se llevó a cabo en el instituto.

**Resultados:** Dentro del periodo de estudio se valoraron 142 casos con HF, 3 con HFI y 139 HFNI. Las causas se describen en la tabla 1. De los casos en que se obtuvo información de la variable estudiada, se encontró que 51 (38.1%) casos fueron recién nacidos vivos, 80 (59.7%)

recién nacidos muertos y 3 (2.2%) interrupciones del embarazo; la edad materna promedio fue de 26.9 años; 78 casos del género femenino (57.4%), 55 (40.4%) masculino y 3 (2.2%) indiferenciados. Se obtuvo hallazgo prenatal por ultrasonido en 133 casos y se realizaron 45 estudios invasivos. Se realizaron 74 (52%) estudios genéticos (cariotipo o MLPA) de los cuales en 6 (8%) no se obtuvo resultado (cariotipos sin crecimiento). La mayoría de las familias tenía como residencia la ciudad de México y el Estado de México, sin embargo acudieron de otras 14 entidades federativas.

**Tabla 1. Causas de Hidrops Fetal.**

Causas	CR	SX	INF	MB	LF	GEM	CAR	HEM	MISC	TT	HFI	URO	IDIOP	TOTAL
TOTAL	33	27	1	6	4	3	14	4	2	3	3	1	41	142
%	23.3	19	0.7	4.2	2.8	2.1	9.9	2.8	1.4	2.1	2.1	0.7	28.9	100

CR: cromosómico, SX: sindrómico, INF: infeccioso, MB: metabólico, LF: linfático, GEM: gemelar, HEM: hematológico, MISC: Misceláneos, TT: tumoración torácica, HFI: Hidrops fetal inmune, URO: alteraciones urológicas, IDIOP: idiopáticas.

**Conclusiones:** Dentro de las causas encontradas, las alteraciones cromosómicas fueron las más frecuentes como lo reportado por Laterre y cols. Las idiopáticas tuvieron un alto porcentaje, en parte debido a la escasa información en los primeros años analizados. Aunque las variables estudiadas no mostraron diferencias significativas que pudieran proponer algún factor de riesgo, si se identificaron tendencias que pudieran ser de valor diagnóstico o pronóstico.

**Referencias:** Virginia Borobio, Anna Goncá. Hospital Clínic de Barcelona. 2013. GUIA CLÍNICA: Hidrops fetal no inmune.

Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. 2015. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet Part A.* 9999:1-7.

Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajer Y. 2018. Improved diagnosis in nonimmune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn* (5) 5):337-343

Cauhtémoc Galeana-Castillo, Donovan Casas Patiño, Alejandra Rodríguez-Torres, Sergio Reséndiz-River. Hidropesía fetal. Diagnóstico ultrasonográfico en el primer nivel de atención 2011. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 49 (2): 205-208

## ANÁLISIS DE 720 ESTUDIOS PRENATALES NO INVASIVOS EN SANGRE MATERNA. EXPERIENCIA DE LIFE IN GENOMICS.

Judit Angélica Ramírez Rosete, Valeria Guzmán Olvera, Clara Ibet Juárez Vázquez, Ricardo Alejandro Lara Aguilar, Herbert García Castillo.

Life in Genomics<sup>®</sup>. herbertgarcia@lifeingenomics.com

*Palabras clave: ADN fetal, NIPT, tamizaje prenatal.*

**Introducción.** El tamizaje prenatal del primer trimestre del embarazo está cambiando desde 2011 con la introducción del Estudio prenatal no invasivo “NIPT: Non Invasive Prenatal Test” en sangre materna para la detección de aneuploidías o “ADN fetal”.

Tradicionalmente se ha utilizado el tamizaje combinado (TN +  $\beta$ -hCG + PAPP-A) con sensibilidades de 86% para T21, T18, T13<sup>1</sup>, mientras que el NIPT ofrece sensibilidades superiores a 99%<sup>1</sup>, al igual que cualquier tamizaje es necesario confirmar resultados positivos con amniocentesis/BVC y cariotipo.

El objetivo del presente trabajo es describir la experiencia clínica y molecular del laboratorio Life in Genomics desde 2016 en un grupo de pacientes de la consulta privada que han usado el NIPT como método de tamizaje prenatal.

**Materiales y métodos.** Se analizaron 720 muestras de pacientes embarazadas remitidas al laboratorio Life in Genomics en CDMX de enero del 2016 a agosto 2018, los pacientes firmaron consentimiento informado, mediante instrumento de recolección de datos se recabó información relacionada al embarazo y factores de riesgo, se realizó asesoramiento genético, a todas las pacientes se les tomó una muestra de sangre periférica en tubos BCT Cell Free, se procesaron mediante Secuenciación Masiva de Última Generación “NGS: Next Generation Sequencing”, en los laboratorios Illumina, Inc. CA. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés.

**Resultados.** Se analizaron un total de 720 muestras, la edad materna promedio fue de 36.1 años, la fracción fetal promedio fue 10.64% (rango 2%-27%), no se encontraron diferencias significativas entre el promedio de la fracción fetal de los casos positivos para aneuploidía y los negativos 10.37% Vs 10.66% ( $p=0.6561$ ). 38.9% de los pacientes realizaron tamizaje para T21, T18, T13; 33.9% de los pacientes para T21, T18, T13 y microdeleciones:1p36, 4p16.3, 5p15.2, 15q11.2, 22q11.2; y 27.2% para aneuploidías de todos los cromosomas más microdeleciones. El método de tamizaje en el momento de la toma de muestra fue: primario en 507 (70.4%), secundario 171 (23.8%) y contingente 42 (5.8%). La indicación más frecuente fue marcador sérico y/o ultrasonido alterado 29.6%, seguido de edad materna 29%, y ansiedad materna 8%.

Del total de las muestras analizadas se encontraron 56 (7.8%) resultados positivos para alguna aneuploidía: 34

para trisomía 21, 8 para trisomía 18, 2 para trisomía 13, 8 para monosomía X, 1 para trisomía 22, 1 para trisomía 15, 1 para XXY y un caso con trisomía 21 más monosomía X. Sólo tenemos conocimiento que se confirmaron con cariotipo 9/56 (16%) con resultado concordante, en un caso se encontró cariotipo 45,X[3]/46,XX[47].

**Discusión.** En esta serie de pacientes la principal indicación para NIPT es el marcador serológico u ultrasonido alterado (29.6%) junto con la edad materna (29%). El NIPT como método tamizaje primario está siendo utilizado de forma frecuente (70.4%), llama la atención la baja frecuencia del tamizaje contingente (5.8%), siendo prescrito principalmente por médicos materno fetales (Datos no mostrados). Aunque el análisis de todos los cromosomas por NIPT no está validado clínicamente, el 27.2% de los pacientes decidió esta opción junto con sus médicos tratantes. Se detectó la fracción fetal en un amplio rango (2%-27%), cabe señalar que los algoritmos de Illumina son capaces de analizar fracciones fetales por debajo de 4%<sup>3</sup> y líneas monosómicas o trisómicas en mosaico<sup>4</sup> como la reportada. No se encontró diferencia entre la fracción fetal de fetos aneuploides y euploides ( $p=0.6561$ ) a diferencia de lo que se ha reportado en algunos artículos<sup>5</sup>, que podría ser explicado por los pocos casos de T18 y T13 en nuestro estudio. La frecuencia de aneuploidías es consistente con lo descrito en la literatura.

**Conclusiones.** El NIPT o “ADN Fetal” comienza a utilizarse de forma más frecuente como un método de tamizaje primario en la práctica clínica. El NIPT es un método sensible que permite detectar aneuploidías de manera no invasiva en todos los cromosomas. Los pacientes eligen junto con su médico cual es el mejor método de tamizaje. Se describió la experiencia del uso del ADN fetal del laboratorio Life in Genomics.

### Bibliografía.

1. Liu Y, et al. Prenat Diagn. 2015; 35(9):879-87.
2. Taneja PA, et al. Prenat Diagn. 2016; 36(3):237-43.
3. Rava RP, et al. Clin Chem. 2014; 60(1):243-50.
4. Bianchi DW, et al. Obstet Gynecol. 2012; 119(5):890-901.
5. Tanja SH, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 226:35-39.

## CITOGÉNÉTICA PRENATAL, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN NUESTRO LABORATORIO

Conrado E. Uría Gómez<sup>1</sup>, Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>1</sup>, Angélica Rodríguez Gómez<sup>1</sup>. 1)  
Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx., e-mail: cuggao@yahoo.com

**Palabras Clave:** *Diagnóstico prenatal, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales*

**Introducción.** La tendencia actual en diagnóstico prenatal es realizar procesos no invasivos que combinen las pruebas de tamizaje sérico con marcadores ultrasonográficos, sin embargo, los métodos invasivos, sobre todo la amniocentesis complementan el diagnóstico en casos presumiblemente anormales. De ahí que las indicaciones para llevar a cabo un método invasivo han cambiado a lo largo de los años y precisamente se apoyan cuando las pruebas no invasivas resultan positivas para un riesgo de cromosomopatía.

El objetivo del trabajo es presentar los hallazgos citogenéticos en diagnóstico prenatal en diferentes muestras procesadas en nuestro laboratorio y discutir las indicaciones, tiempos de cultivo, complicaciones y fallas.

**Material y métodos.-** Se presentan los hallazgos citogenéticos de 619 casos de amniocentesis, 30 de biopsia de vellosidades coriales (BVC), además de orina fetal (OF), líquido pleural (LP) y de higroma (LH). Se realizaron cultivos *in situ* realizando 5 cultivos primarios y un cultivo de resguardo empleando medio de cultivo AmnioMAX. Las vellosidades se trataron previamente con tripsina y colagenasa, mientras que el líquido pleural se procesó con medio RPMI y PHA. Se incubaron a 37°C con atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%, y después de entre 8 y 12 días se obtuvieron cromosomas. Se analizaron con bandas GTG entre 15 y 20 metafases por caso, provenientes de al menos tres cultivos primarios.

**Resultados.** En líquido amniótico (LA) se identificaron 139 casos con alteración cromosómica (AC), 469 casos tuvieron un cariotipo normal y en 11 muestras no se obtuvo resultado (dos de ellas estaban contaminadas, una hemática y en 6 el volumen de muestra fue insuficiente). Las AC encontradas fueron: trisomía 21 (61 casos), trisomía 18 (35 casos), monosomía del X (20 casos), trisomía 13 (10 casos), cariotipo 47,XXY (3 casos), triploidia (2 casos), alteración estructural del X (2 casos), una trisomía 20 en mosaico, una trisomía X en mosaico, una doble

trisomía, un cromosoma marcador supernumerario, una translocación desbalanceada y una alteración estructural en el cromosoma 13. De las 30 BVC una no tuvo crecimiento y 9 fueron anormales: monosomía del X (4 casos), trisomía 21 (3 casos) y trisomía 18 (2 casos). La OF y LP fueron normales y el LH no creció. Las indicaciones para el estudio por amniocentesis fueron: ultrasonido (US) anormal (45.0%), edad materna avanzada EMA (44.3%), marcador bioquímico anormal MBA (6.9%), y angustia materna (3.8%), mientras que para BVC fue US anormal excepto una muestra por translocación familiar. El promedio de edad materna para amniocentesis fue de 30.4 años y para BVC 25.6.

**Conclusiones.** La AC más frecuente en amniocentesis fue la trisomía 21 y en BVC la monosomía X. El porcentaje de éxito en el cultivo de LA fue del 98.3 y en BVC del 96.6%. Los cromosomas involucrados con mayor frecuencia fueron 21, 18 y X. El porcentaje de cariotipos anormales en el presente trabajo son 22.9% para LA y del 30% en BVC

### **Bibliografía:**

- 1.- Aguinaga, M., et-al. 2005 Perinatología y Reproducción Humana, 19 (2), 94-105.
- 2.- Cerrillo, M. 2009. Ginecología y Obstetricia de México, 77(4), 175-184.
- 3.- Grether, P. 2010. Ginecología y Obstetricia de México, 78(9), 493-503.
- 4.- Gómez, V. 2012. Medicina Universitaria, 14(54), 23-29.
- 5.- Huaman, M., et-al. 2016 Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia 62 (3), 269-277.

## FENOTIPO PERINATAL DEL ZIKA EN PACIENTES CON DESBALANCES CROMOSÓMICOS

Rosa Martha Lara Enríquez<sup>1</sup>, Mónica Aguinaga Ríos<sup>1</sup>, María Valdespino Vázquez<sup>2</sup>, Juan David Soriano Jiménez<sup>2</sup>, Alejandro Martínez Juárez<sup>1</sup>, Irma E Monroy Muñoz<sup>1</sup>, Javier Pérez Durán<sup>1</sup>, Juan Carlos Ibañez Salvador<sup>1</sup>, Rosalba Sevilla Montoya<sup>1</sup>

1) Departamento de Genética y Genómica Humana del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) 2) Departamento de Patología del INPer  
[romalaen@hotmail.com](mailto:romalaen@hotmail.com), [rosalbasevilla@hotmail.com](mailto:rosalbasevilla@hotmail.com)

Palabras clave: zika, cromosomopatía

**Introducción:** El zika es un arbovirus transmitido por el vector *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, mismos que transmiten dengue y chikungunya. La infección perinatal pudiera ocasionar en el feto Zika congénito (ZC) caracterizado por microcefalia, anomalías retinianas y defectos en extremidades (1). Se ha estimado que 1/160 recién nacidos vivos presentan una cromosomopatía (2). Hasta el momento no hay registro de frecuencia de asociación de ZC con anomalías cromosómicas.

**Material y métodos:** Se analizaron expedientes de pacientes enviados al INPer con sospecha de ZC en quienes se detectó una anomalía cromosómica concomitante. Se realizó inmunohistoquímica contra Zika Virus (ZV) y estudios citogenéticos moleculares.

**Sujetos de estudio: Paciente 1:** Femenina finada al 1er día de vida, hija de madre de 22 años originaria de Veracruz. Durante embarazo la madre cursó con infección a las 20 semanas de gestación (SDG), 1 día posterior al diagnóstico de dengue clásico en su 1er hijo. Presentó cuadro caracterizado por cefalea y exantema. Acudió a esta institución a las 28 SDG, donde se observó ventriculomegalia simétrica bilateral, calcificaciones periventriculares, ausencia de circunvoluciones e hipoplasia de vermix cerebelar. Nació a las 30 SDG, peso 1,045gr (p5), talla 33.5cm (<p5) y perímetro cefálico (PC) 24cm (<p5). Exploración física (EF): microcefalia, puente nasal alto, fisuras palpebrales cortas, paladar ojival, retrognatia, pliegues aberrantes y calcáneo prominente.

**Paciente 2:** Óbito femenino de término, hija de madre de 37 años originaria de Guerrero. Durante 1er trimestre madre cursó con fiebre y cuadro clínico similar a Chikungunya, se refirió a esta institución por feto de 32.3 SDG con múltiples malformaciones. A las 36.4 SDG se observó RCIU, polihidramnios, probable atresia esofágica, cardiopatía conotruncal y sobreposición de dedos en manos. A las 39.3 SDG presenta óbito. Obtenida vía vaginal, peso 1,740gr (<p5), talla 40.5cm (<p5).

### Resultados:

**Paciente 1 a) Patología:** Lisencefalia tipo II, lesión tubular renal con microcalcificaciones intraluminales con ZV positivo por inmunofluorescencia indirecta (RNA) e inmunohistoquímica (anticuerpo). RNA viral en corpúsculos de Hassal (timo), bronquios y bronquiolos. **b) Estudios citogenéticos:** Cariotipo bandas GTG en líquido amniótico mos47,XX,+mar[21]/46,XX [9]. Microarreglo SurePrint G3 ISCA V2 CGH 60K Array Kit de Agilent Technologies arr:46,XX,20p12.3(1,359,596-33,441,270)x3, con ganancia de 32Mb.

**Paciente 2 a) Patología:** Inmunohistoquímica contra ZV positivo en los macrófagos y en las células deciduales. **b) Estudios citogenéticos:** MLPA en cordón rsa(SALSA 070)(1-17,19-22)x2 (18)x3 (x)x2

**Discusión:** A pesar que durante la última década se han reportado múltiples epidemias por ZV, la afección perinatal y sus manifestaciones clínicas aún están en definición (3). Se han descrito múltiples defectos inespecíficos asociados a la presencia de ZV, de los cuales, algunos de ellos no pudieran ser completamente originados por el efecto disruptivo del virus. Se ha establecido una fuerte asociación entre ZC y la microcefalia. Se presentan dos casos de pacientes con ZC y cromosomopatía con sobreposición de fenotipos de dos etiologías distintas, implicando tanto un proceso malformativo, en el caso de la cromosomopatía, como disruptivo en el caso de ZV, lo cual dificulta la delimitación del fenotipo y complica el diagnóstico.

**Conclusiones:** Es importante incluir dentro del abordaje de infecciones perinatales la detección de anomalías cromosómicas debido a que ciertos defectos congénitos, como la microcefalia, comparten cierta similitud que requiere descartar desbalances genómicos.

**Bibliografía (1)** Zorrilla CD. et al. 2017. J Infect Dis. vol. 216, no suppl\_10, p. S891-S896. **(2)** Goldman-Cecil Medicine. (2016)(25va ed., pp. 189-196). **(3)** Musso, D. et al. (2016). CMR, 29(3), 487-524



## ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A POLIDACTILIA PREAXIAL

Dr. Genaro Rodríguez Uribe\*, TS. Leonora Luna, Dr. Osvaldo M. Mutchinick, Dra. Jazmín Arteaga Vázquez\*\*. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Departamento de Genética. Correos: \*genaro\_84\_2@yahoo.com.mx, \*\*jazminarteaga@hotmail.com.

*Polidactilia preaxial, factor de riesgo, malformaciones congénitas.*

**Introducción.** La polidactilia es la malformación congénita (MC) más frecuente en las extremidades. La prevalencia de la polidactilia cambia ampliamente a través de las distintas razas siendo en la raza negra la más alta con una prevalencia de 135/10,000 recién nacidos vivos (RNV) (1). Temtamy y McKusick en el año 1978 clasificaron a la polidactilia preaxial (PPA) en cuatro tipos de acuerdo a su localización y al modo de herencia (2): tipo I duplicación de pulgar o primer orjejo, tipo II pulgar trifalángico, tipo III duplicación del índice y tipo IV polisindactilia. Se han propuesto a la diabetes materna, la exposición a talidomida, el sangrado transvaginal y la edad materna avanzada como factores de riesgo (FR) para la PPA (3-5). El presente trabajo tiene como objetivo la búsqueda de FR para la presencia de PPA en una muestra de RNV de la población mexicana.

**Material y Métodos.** Se utilizó la información del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) (6). De un total de 1'138,610 RNV, evaluados en el periodo de enero de 1978 a diciembre de 2010, se identificaron 288 casos de PPA. De este total, 231 presentaron PPA como única MC -PPA aislada (PA)- y 57 casos tuvieron al menos otra MC -malformado múltiple (PM)-. Se analizó la prevalencia de PPA a través del tiempo, lateralidad del defecto, extremidad(es) afectada(s), y sexo más frecuente observado. Se estudió la proporción de las siguientes variables en casos y controles, como potenciales FR: edad de los progenitores, orden de gestación, paridad, abortos previos, exposición laboral materna y paterna, antecedente de otro familiar malformado, empleo de fármacos, teratógenos reconocidos y enfermedad materna en el primer trimestre de la gestación.

**Resultados.** La prevalencia total de PPA fue de 2.53/10,000 RNV, 2.03/10,000 para PA y 0.50/10,000 para PM. La prevalencia no mostró diferencias estadísticamente significativas (DES) a través del tiempo. El tipo de PPA más frecuente fue el tipo I (86%), seguido por el tipo IV (10.14%), y con menor frecuencia el tipo II (1.93%) y III (1.93%). La PPA unilateral fue más frecuente (89.1%) que la bilateral (9.54%) y combinada (1.36%). En el 82.27% de los casos se afectó miembro(s) superior(es) y en el 16.37% miembro(s)

inferior(es) y el 1.36% fue combinado. En la mano, se afecta más el lado derecho (55.67%) que el izquierdo (44.33%); y en el pie, el izquierdo (48.28%) que el derecho (51.72%). El hombre fue más frecuentemente afectado que la mujer (H:M 1.33). De los factores analizados, observamos (DES) para paridad  $\geq 5$  (OR: 3.3, 1.3– 8.5,  $p=0.014$ ); edad materna  $\geq 30$  años (OR: 2.13, 1.3-3.4,  $p=0.0014$ ); y la presencia de algún familiar malformado (OR: 8.8, 3.7–21.2,  $p<0.0001$ ). Otras variables más frecuentes en los casos vs controles que no presentaron DES fueron: diabetes materna (OR: 15.5, 0.9-272.7), gemelaridad (OR: 2.2, 0.6-43.3), metrorragia (OR: 1.7, 0.7-3.5), influenza materna (OR: 1.5, 0.6-3.4), abortos previos (OR: 1.3, 0.7-2.2), uso de antibióticos (OR: 1.2, 0.4-4.0) y altitud sobre nivel del mar donde ocurrió el embarazo (OR: 1.05, 0.8-1.4). La ocupación paterna en procesos de la industria mostró ser un factor protector (OR: 0.5, 0.3-0.9,  $p=0.016$ ).

**Conclusiones.** Comparado la prevalencia de PPA de las demás poblaciones en Latinoamérica (1.16-3.32/10,000 RNV) (7), en México se encuentra dentro lo anteriormente reportado en la literatura (2.53/10,000RNV). La lateralidad, tipo y sexo más afectado se conservan constantes entre las distintas razas. Se observó que el antecedente de un familiar malformado, la paridad  $\geq 5$  y la edad materna  $\geq 30$  años son FR para PPA en nuestra muestra. El presente trabajo resalta la importancia de contar con registros de MC en México para poder analizar diferencias sustanciales entre las poblaciones que permitan hipotetizar factores asociados a la ocurrencia de los defectos del desarrollo como la PPA.

**Bibliografía.** (1) Faust KC et al. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2015;44(5):E127-34. (2) Temtamy SA, McKusick VA. Orig Artic Ser. 1978;14(3):i-xviii, 1-619. (3) Aberg A, Westbom L, Kallen B. 2001;61(2):85-95. (4) Materna-Kirylyuk A et al. BMC Pediatr. 2013;13. (5) Smithells RW, Newman CG. J Med Genet. 1992;29(10):716-3. Agregar ryvemce 1998. (6) Mutchinick O, Lisker R, Babinski V. Salud Publica Mex. 1988 Jan-Feb;30(1):88-100. (7) Castilla E et al. Am J Hum Genet. 1973;25(4):405-12.

## LOS POLIMORFISMOS EN LAS GLUTATIÓ-N-S-TRANSFERASAS Y TABAQUISMO MATERNO CONFIEREN RIESGO PARA LABIO Y PALADAR HENDIDO

Mariana G. Lecourtois Amézquita<sup>1,3</sup>, Keila Medina Aguilar<sup>2,3</sup>, Betzaida Cuevas-Córdoba<sup>4</sup>, Juan Santiago-García<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Doctorado y <sup>2</sup>Maestría en Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biológicas,  
 Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., <sup>4</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, CDMX.

mariana\_lecu@hotmail.com, jusantiago@uv.mx

*Palabras clave: LPH, GSTs, tabaquismo*

**Introducción:** El tabaquismo se asocia con mayor riesgo de padecer labio y paladar hendido (LPH)<sup>1,2</sup>. Sin embargo, este riesgo está modulado por polimorfismos en enzimas involucradas en la biotransformación y eliminación del tabaco y otros xenobióticos, como las glutatió-n-s-transferasas (GST)<sup>3-5</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar si los polimorfismos de GSTM1, GSTT1 y GSTP1, aunado a la exposición materna al tabaco influyen en la susceptibilidad de presentar LPH no sindrómico (LPHns).

**Material:** Mezcla para PCR (Promega), enzimas de restricción Acil y BsmI (New England Biolabs), agarosa, acrilamida-bis acrilamida, marcador de pb.

**Método:** Se realizó un estudio de casos (niños con LPHns) y controles (niños sin LPH) y sus madres en población veracruzana. Se recabó información de niños y sus madres mediante un cuestionario, se purificó ADN genómico de saliva o células de cavidad oral y se determinaron los polimorfismos de GSTM1, GSTT1 por PCR-electroforesis; y los de GSTP1 por PCR-RFLP. El riesgo se cuantificó por cálculo de OR, análisis estratificado y regresión logística, utilizando los programas EpiInfo y SPSS Statistics.

**Resultados:** La ausencia de GSTM1 o GSTT1 en infantes confirió riesgo de 2.6 para LPHns. Cuando la madre fue portadora de GSTT1-nulo o los polimorfismos rs1695 y rs1138272 de GSTP1, el riesgo se elevó a 9.9 y a 4.8, respectivamente. La exposición materna al tabaco (activo-pasivo) fue una variable modificadora que aumentó el riesgo para LPHns, principalmente en madres GSTT1-nulo hasta 33.5 veces. Modelos de regresión logística indican que los polimorfismos maternos en GSTM1, GSTT1 y GSTP1 tienen una mayor contribución para el riesgo de LPHns que los polimorfismos en los infantes.

**Discusión:** Los datos indican que los polimorfismos en GSTM1, GSTT1 y GSTP1 confieren riesgo para LPH y

la interacción con tabaquismo (principalmente pasivo) incrementa este riesgo. Estudios en población de EUA, Dinamarca y Holanda indican que los polimorfismos en GSTM1 o GSTT1 confieren riesgo para LPH, pero únicamente cuando las madres fumaron asiduamente durante el embarazo (más de cinco cigarrillos al día), no así en madres no fumadoras<sup>3-5</sup>. Mientras que en otras poblaciones no se encontraron estas asociaciones<sup>6,7</sup>.

**Conclusiones:** La ausencia de GSTM1 y GSTT1 (alelo nulo) y los polimorfismos de GSTP1 rs1695 y rs1138272, en madre e hijo, confieren riesgo para LPHns, y la exposición al humo de tabaco incrementa más este riesgo, principalmente en sujetos GSTT1-nulos. Además, los polimorfismos maternos en estos genes tienen una mayor contribución para LPHns, que cuando están presentes en los niños. Estos resultados indican que los polimorfismos descritos, en asociación con la exposición ambiental pueden conferir susceptibilidad para LPHns y resaltan la importancia de proveer información a las mujeres embarazadas acerca de los efectos negativos del tabaquismo activo y pasivo.

**Agradecimientos.** Al CONACYT por donativo 2015-01-1518 a JSG y por las becas No. 236286 a MGLA y No 629552 a KMA.

### Bibliografía.

- 1-Little J, Cardy A, Munger RG. Bull World Health Organ. 2004; 82:213–8.
- 2- Sabbagh HJ, Hassan MH, Innes NP, Elkodary HM, Little J, Mossey PA. PLoS One. 2015; 10:e0116963.
- 3- Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, et al. Am J Hum Genet. 2007;80:76–90.
- 4- Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Finnell RH. Epidemiology. 2005;16:698–701.
- 5- Van Rooij IA, Wegerif MJ, Roelofs HM, Peters WH, Kuijpers AM, et al. Epidemiology. 2001;12:502–7.
- 6- Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, Gjessing HK, Saugstad OD, et al. Epidemiology. 2008;19: 606–15.
- 7- Chevrier C, Bahuau M, Perret C, Iovannisci DM, Nelva A, et al. Am J Med Genet A. 2008;146A:2396–406.

## EFEECTO DEL SNP rs12943590 DEL GEN *MATE2-K* EN POBLACIÓN ESTUDIANTIL UNIVERSITARIA DEL SURESTE MEXICANO.

Carmona-Guzmán Moisés R.<sup>1</sup>, Pedraza-Montero Pascual<sup>1</sup>, Hernández-Jiménez Diana C.<sup>1</sup>, Hernández-Gammas Hernán E.<sup>1</sup>, Pascual-Cruz Deyvie A.<sup>1</sup>, Castro-Pastrana Lucila I.<sup>2</sup>, Martínez-Abundis Eduardo<sup>3</sup>, De la Cruz-Hernández Erick N.<sup>3</sup>, Gómez-Crisóstomo Nancy P.<sup>3</sup>, Flores-Dorantes Ma. Teresa<sup>1</sup>.

1. LBMFG, DACB, UJAT, 2. UDLAP, 3. LIEMEI, DAMC, UJAT.

[carmona\\_0903@hotmail.com](mailto:carmona_0903@hotmail.com), [teresa.flores@ujat.mx](mailto:teresa.flores@ujat.mx)

*Farmacogenética, grasa visceral, MATE2-K*

**Introducción.** La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad multifactorial, crónica y degenerativa, que se caracteriza principalmente por la presencia de hiperglucemia. Los factores principales que predisponen a su desarrollo son; la edad, el sedentarismo, malos hábitos alimenticios y la composición genética (1). De acuerdo con las guías de práctica clínica el fármaco inicial para los pacientes con DMT2 es la metformina. Sin embargo, la hiperglucemia y otras comorbilidades que la acompañan, aun no logran ser totalmente controladas, por lo que se ha sugerido estudiar las diferencias interindividuales a nivel genético en los pacientes, que pueden influir en la eficacia del tratamiento. Estudios recientes han señalado que una gran variedad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) mostraron asociación con la respuesta al tratamiento farmacológico. Uno de los SNPs más estudiados es el rs12943590 del gen *MATE2-K* (multidrug and toxin extrusión-2), ya que los pacientes homocigotos para el alelo “A” presentan una menor respuesta al tratamiento con metformina en comparación a los portadores del alelo “G” en población india, caucásica americana y africana americana. Sin embargo, aún no existen reportes de este SNP para población mexicana (2).

El objetivo del presente trabajo fue evaluar de manera inicial el efecto del SNP rs12943590 en población estudiantil del sureste mexicano.

**Métodos.** Aplicación de cuestionario estandarizado, previo consentimiento informado debidamente firmado a población estudiantil (N = 226) del sureste mexicano. Extracción de ADN (técnica de *salting out*). Genotipificación mediante *PCR*-Tiempo real, y análisis de datos en programa SPSS vs. 19.

**Material.** QuantiNova™ Probe PCR Kit (100) (QIAGEN), kit y sondas TaqMan (Applied Biosystems), equipo Quant studio.

**Resultados.** De manera inicial se analizó el SNP rs12943590 en una población estudiantil del sureste mexicano. La frecuencia del alelo “A” fue del 35.0% y del alelo “G” del 65.0%. Los resultados del análisis de asociación al comparar las medias de los parámetros antropométricos y clínicos mostraron una

tendencia a la significancia para el porcentaje de grasa visceral, bajo el análisis de un modelo recesivo y dominante ( $P = 0.07$  y  $P = 0.06$ , respectivamente). De igual manera, se observó un valor con tendencia a la significancia en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, bajo un análisis de modelo aditivo ( $P = 0.06$ ). No se encontraron diferencias significativas para los otros parámetros (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis de asociación en población general estudiantil del sureste mexicano

rs12943590	AA N = 30	AG N = 98	GG N = 98	P*	P**	P***
EDAD (años)	18.7 ± 0.84	18.78 ± 1.5	18.84 ± 1.9	0.63	0.50	0.52
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 4.5	24.93 ± 4.5	25.47 ± 5.0	0.48	0.59	0.71
G. V. (%)	5.6 ± 2.9	4.95 ± 2.6	4.84 ± 1.8	0.22	0.07	0.06
TG (mg/dL)	90.5 ± 43.6	92.20 ± 43.8	83.96 ± 40.5	0.06	0.60	0.79

IMC (Índice de masa corporal), G.V. (Grasa visceral) y TG (Triglicéridos).

\*Modelo Aditivo. \*\*Modelo recesivo. \*\*\*Modelo Dominante.

Los datos fueron ajustados por edad, sexo e IMC, cuando fue necesario. Se considera como cifra significativa cuando el valor de  $p \leq 0.05$ .

**Discusión.** La DMT2 es considerada una epidemia del siglo XXI y la región del sureste mexicano ocupa los primeros lugares de incidencia. Es por ello, que el estudio de posibles biomarcadores que permitan tratamientos farmacológicos exitosos es de suma importancia. Actualmente, no existen estudios en población mexicana del SNP rs12943590, por lo que ha sido necesario iniciar con la caracterización de este SNP en población general, encontrando hallazgos que no se habían reportado previamente en otros estudios.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio de asociación del SNP rs12943590 que se realiza en población mexicana y que muestra una tendencia a la significancia con parámetros de riesgo metabólico, lo cual podría tener una implicación en posibles tratamientos futuros con metformina.

**Agradecimientos.** A los participantes del proyecto y al LIEMEI. Este proyecto se realizó con fondos de los proyectos FONSEC SSA/IMSS/ISSSTE-234264 y PFI-UJAT-214-IB-11.

**Bibliografía.** 1. Romero-Hidalgo. (2017). Historia demográfica y variación genética biológicamente relevante de mexicanos nativos inferidos a partir de la secuenciación del genoma completo. Septiembre 3, 2018, de nature communications Sitio web: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-01194-z> 2. Raj, G. M., Mathaiyan, J., Wyawahare, M., Rao, K. S., & Priyadarshini, R. (2017). Polimorfismos genéticos de proteínas de extrusión multirresistentes y toxinas (MATE1 y MATE2) en la población del sur de la India. Agosto 30, 2018, de *BioImpacts: BI*, 7(1), 25–30. <http://doi.org/10.15171/bi.2017.04>

## VARIANTES GENÉTICAS DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO Y SEROTONINÉRGICO Y RASGOS DE PERSONALIDAD EN ESCOLARES CON Y SIN OBESIDAD DE YUCATÁN

Rodrigo Rubi-Catellanos<sup>1</sup>, Luis Vázquez Pérez<sup>1</sup>, Lizbeth González Herrera<sup>1</sup>, Gerardo Pérez Mendoza<sup>1</sup>, Andrés Guzmán Aguilar<sup>1</sup>, Mónica Hattori Hara<sup>2</sup>, Doris Pinto Escalante<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética del Centro de Investigaciones Regionales Biomédicas “Hideyo Noguchi”.

<sup>2</sup> Programa Integral de Atención a la Obesidad Infantil de Yucatán (PIAOIY) de la Secretaría de Educación de Gobierno del Estado de Yucatán (SEGEY). Correo electrónico: [Rodrigo.rubi@correo.uady.mx](mailto:Rodrigo.rubi@correo.uady.mx)

*Palabras clave: Obesidad infantil, Personalidad infantil, Yucatán.*

**Introducción.** Yucatán ocupa el primer lugar nacional en obesidad infantil. La variación genética del sistema dopamina/serotonina se ha asociado con el riesgo a obesidad debido a su participación en el control de la saciedad, los impulsos y la manifestación de conductas adictivas alimentarias en niños, incluyendo los rasgos de la personalidad infantil. Entre los genes candidatos, el gen monoamina oxidasa A (*MAOA*) produce una enzima que metaboliza la dopamina y la serotonina. El genotipo de baja actividad 3R/3R-*MAOA* se asoció con el índice de masa corporal (IMC). En niños se ha demostrado que los portadores de la variante *Vall158Met* gen catecol-o-metiltransferasa (*COMT*) muestran consumo elevado de alimentos altos en lípidos comparados con los homocigotos *Met*, sugiriendo que variaciones genéticas que controlan la disponibilidad de la dopamina están involucradas en la ingesta de alimentos agradables al paladar en niños. Niños y adolescentes con al menos un alelo de riesgo para el SNP *rs9939609-FTO* manifiestan episodios más frecuentes de pérdida de control sobre la comida y seleccionaron alimentos ricos en energía.

El objetivo fue evaluar la asociación de la variabilidad de los genes del sistema dopaminérgico y serotoninérgico (*MAO-A*, *SLC6A4*, *DRD2*, *LEPR-rs1137101*, *COMT-rs4680* y *FTO-rs9939609*) con el riesgo genético a obesidad y su correlación con rasgos de personalidad en escolares con obesidad y normopeso de Yucatán.

**Material.** TaqMan® FAST Universal Master Mix. Sondas TaqMan ID C\_30090620\_10 para *rs9939609* (T/A), enzimas de restricción, mezcla de PCR.

**Métodos.** Se incluyeron 561 escolares clasificados de acuerdo a OMS con IMC percentil ajustado por edad y sexo (IMC pc) > 97 con obesidad e IMC Pc >10 < 85 pc normopeso. Se determinaron parámetros antropométricos peso, talla, IMC Pc, circunferencia de cintura, índice cintura/estatura. Las variantes genéticas se determinaron mediante PCR en tiempo real por discriminación alélica con sondas TaqMan para *FTO* y *LEPR*, RFLPs para *DRD2* y *COMT*, y PCR de punto final para *MAOA* y *SLC6A4*. Las preferencias alimentarias se determinaron con una versión traducida y adaptada del *Child Eating Behavior Questionnaire* (CEBQ). Dado que la personalidad infantil son rasgos que complementan las preferencias alimentarias en relación con la obesidad, se midieron tales rasgos en función de la ansiedad, impulsividad con el Test de Connors, y búsqueda de

placer de alta y baja intensidad con el instrumento *Temperament in Middle Childhood Questionnaire* (TMCQ). Se utilizaron los paquetes SNPstats y STATA para el análisis estadístico.

**Resultados.** Las frecuencias genotípicas se ajustaron al equilibrio de las poblaciones ( $p > 0.05$ ). No se encontraron diferencias significativas en la distribución de genotipos y alelos estudiados entre escolares con y sin obesidad ( $p > 0.05$ ); excepto en la estratificación por género. La frecuencia del genotipo heterocigoto fue significativamente mayor para los SNP *FTO-rs9939609* ( $p = 0.013$ ) y *COMT-rs4680* ( $p = 0.02$ ); en tanto que para *MAO-A VNTR*, el genotipo homocigoto de baja actividad 3R/3R fue significativamente mayor ( $p = 0.03$ ) solo en las escolares femeninas; sugiriendo factores de riesgo genético para obesidad. No se encontró diferencia significativa en la medias de la escala de preferencias alimentarias de acuerdo al genotipo ( $p > 0.05$ ). En la personalidad infantil, se encontró que la media de la escala TMCQ para el rasgo “placer de baja intensidad” fue significativamente mayor en escolares femeninas con genotipo homocigoto AA del SNP *FTO-rs9939609* ( $p = 0.001$ ), en tanto para escolares masculinos, fue significativamente mayor el rasgo “placer de alta intensidad” para este genotipo ( $p = 0.034$ ). La escala de impulsividad arrojó una media significativamente mayor ( $p = 0.010$ ) para los varones con alelos 3R de baja actividad transcripcional para *MAOA*.

**Conclusiones.** Los SNP *FTO-rs9939609*, *COMT-rs4680* y el *VNTR MAO-A* se asocian con el riesgo genético a obesidad en escolares femeninas. El genotipo homocigoto AA se relaciona con el rasgo de personalidad “placer de baja intensidad” en niñas y “placer de alta intensidad” en niños; en tanto que la impulsividad se relaciona con el alelo 3R de baja actividad del gen *MAOA* solo en varones de la población estudiada.

**Agradecimientos.** PROYECTO CIRB-2015-0012

### Bibliografía

1. Carr et al. Behav Neurosci 2013;12:387-399.
2. Valladares et al. Nutr Hosp. 2015; 31:1044-1051
3. Tanofsky et al. AM J Clin Nutr 2009;90:1483-1488
4. Wallace et al. Appetite 2015, 92: 74-80.

## SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL MITOGENOMA DE LAS POBLACIONES NATIVAS DE MÉXICO REVELA PISTAS SOBRE LA DIVERSIDAD Y DEMOGRAFÍA DE ESTAS POBLACIONES.

Humberto García Ortiz, Marlen Flores Huacuja, Angélica Martínez Hernández, Francisco Barajas Olmos, Cecilia Contreras Cubas, Lorena Orozco

[hgarcia@inmegen.gob.mx](mailto:hgarcia@inmegen.gob.mx)

*palabras clave: DNA mitocondrial, Nativos, haplogrupos.*

**Introducción.** La estructura actual del genoma humano es el reflejo de la interacción de fenómenos de migración entre poblaciones ancestrales y recientes, así como de factores geográficos. En este sentido el estudio del DNA mitocondrial (DNAMt) ha sido de suma importancia, ya que ha aportado valiosa información de los eventos demográficos. El genoma mitocondrial codifica para 37 genes esenciales para la vida y se ha descrito que mutaciones o polimorfismos en éste, pueden conducir al desarrollo de diversas entidades humanas. En México, existen pocos estudios con este enfoque y el 90% de los mexicanos tienen un genoma mitocondrial de origen nativo, ya que su herencia es matrilineal (1,2). La población mexicana está compuesta principalmente por mestizos y el 14.9% de la población es indígena (68 etnias diferentes). Sin embargo, la evaluación de la estructura genética mitocondrial en la población mexicana se ha restringido a una pequeña proporción de la diversidad étnica subyacente entre estas poblaciones. Con base en lo anterior, en este estudio se identificaron variantes y haplogrupos en el DNAMt en la población indígena a través de la secuenciación completa del DNAMt.

**Objetivo.** Caracterizar las variantes y haplogrupos mitocondriales propios de población indígena y conocer la estructura del genoma completo del DNAMt de la población indígena de México

**Material.** A partir de la cohorte MAIS (Metabolic Analysis in an Indigenous Sample), se seleccionaron 500 muestras de individuos mexicanos con una ancestría nativa > 90%, pertenecientes a 63 de las 68 etnias existentes en México.

**Métodos.** La secuenciación completa del DNAMt se realizó en la plataforma Ion Torrent. Las secuencias se alinearon con el algoritmo BWA y el llamado de variantes se hizo con GATK V3.7. Los haplogrupos mitocondriales se determinaron con el software Haplogrep2. Las distancias genéticas entre poblaciones fueron calculadas con el índice de Nei.

**Resultados:** La media de profundidad de la secuenciación del mitogenoma fue de 234X con una

media de mapeo de 81.3. Se identificaron 750 variantes que pasaron los controles de calidad, además de los 4 macro-haplogrupos A2, B2, C1 y D1 esperados para las poblaciones indígenas, siendo el haplogrupo A2 el más frecuente en la población analizada (58%). Además, se caracterizaron 73 sub-haplogrupos de los cuales 6 no han sido descritos en ninguna otra población a nivel mundial, de estos los haplogrupos de la macro-rama A2 se presentaron con mayor frecuencia en etnias que pertenecen a la familia lingüística maya. Por otro lado, los índices de Nei sugieren que las poblaciones de Nativas de México pueden clasificarse en Norte Centro y Sur de acuerdo a la estructura de su DNAMt.

**Discusión.** Nuestros resultados muestran que en el DNAMt de la población indígena de México existe una diversidad mayor a la reportada previamente. Más aun, sugieren que esta diversidad está influenciada por la distribución geográfica de estas poblaciones. Finalmente, la distribución de nuevos haplogrupos de la macro-rama A2, los cuales son más frecuentes en población de la familia lingüística Maya, sugieren un efecto fundador en estas poblaciones lo que podría relacionarse con la expansión de grupos agricultores.

**Conclusión:** La secuenciación completa del mitogenoma en poblaciones indígenas de México, nos proporciona pistas sobre la historia de la población, incluyendo su origen, divergencia y migraciones, contribuyendo así con el conocimiento y la comprensión del poblamiento de las Américas

**Agradecimientos.** Queremos agradecer a Olaf Iván Corro Labra y José Luis de Jesús García Ruíz de la “Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas” y a cada uno de los participantes del estudio

### **Bibliografía.**

Sandoval K, Moreno-Estrada A, Mendizabal I, Underhill PA, Lopez-Valenzuela M. 2012. American Journal of Physical Anthropology. 148:385-405.  
González-Sobrino BZ, Pintado-Cortina AP, Sebastian-Medina L, Morales-Mandujano F, Contreras AV. 2016. Biodemography and Social Biology. 62:53-72.



# SELECCIÓN Y ANÁLISIS *IN SILICO* DE UN PANEL DE TREINTA AIMS PARA SU USO EN LA INFERENCIA DE LA CARGA ANCESTRAL DE LA POBLACIÓN MEXICANA.

Montero Delgado Rebeca Itzel<sup>1,2</sup>, Santana Torres Carla<sup>2</sup>, Noris García Gino Fabrizio<sup>2</sup>, Gómez Rocío<sup>1</sup>.

1. Departamento de Toxicología - Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, 2. Biología Molecular Diagnóstica S.A. de C.V. [mrgomez@cinvestav.com](mailto:mrgomez@cinvestav.com)

*Palabras clave:* Genética de poblaciones, SNPs, ancestría

**Introducción:** Los marcadores informativos de ancestría (AIMs) son polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), con frecuencias alélicas diferenciales entre las diferentes regiones geográficas.<sup>1</sup> Los AIMs permiten un estudio detallado de la historia de las poblaciones, de los eventos demográficos que contribuyeron a su formación y permiten hacer inferencias sobre carga ancestral que las representa; aspectos fundamentales en los estudios de asociación genética de poblaciones con arquitectura genética compleja como la Mexicana<sup>2,3</sup>. Sin embargo, el número de AIMs necesario para realizar la inferencia ancestral en poblaciones complejas no está establecido.

Seleccionar y probar bioinformáticamente la eficacia de un panel mínimo de AIMs para su uso en la población mexicana.

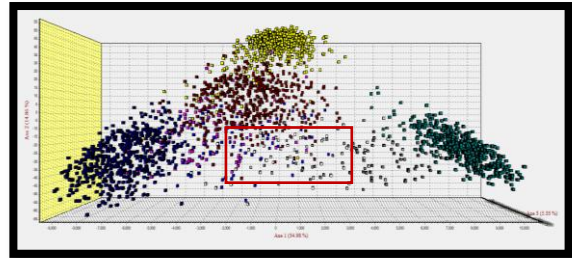
**Material:** Los programas Genetix 4.05<sup>4</sup>, Arlequin 3.5<sup>5</sup>, BAPS 6.0<sup>6</sup> y SPSS statistics<sup>7</sup> fueron empleados tanto para la selección como para probar su eficacia.

**Métodos:** Partiendo de los diferentes AIMs reportados, se seleccionaron diferentes grupos de ellos de acuerdo a las distancias genéticas ( $F_{ST}$ ) y al algoritmo  $I_n$ . Se evaluaron a aquellos SNPs que presentaron la mayor variación genética entre poblaciones. La evaluación *in silico* se llevó a cabo mediante diversos programas bioinformáticos (Material), empleando 2,504 genotipos disponibles en el proyecto 1000 Genomas (<http://www.internationalgenome.org/>).

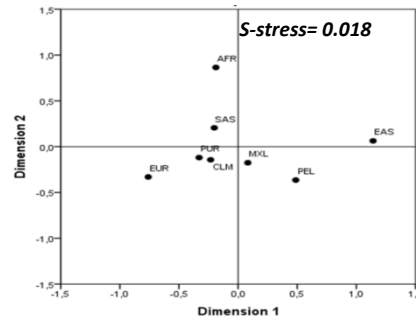
Para probar su eficacia, se utilizaron 8 poblaciones que incluyeron tanto poblaciones parentales como Latinoamericanas. **Resultados:** De los SNPs estudiados, se seleccionaron 30 AIMs con los que se obtuvo la mejor diferenciación entre los genotipos. La Fig. 1 muestra la nube de individuos de las diferentes poblaciones; la población mexicana, representada por la ancestría Mexicana en Los Ángeles California (MXL) se encuentra en el recuadro rojo. Esta distribución fue confirmada a nivel poblacional mediante un análisis de escala multidimensional (MDS; Fig. 2). Los MXL se posicionaron en el centro, cercanos a otras poblaciones Latinas; el valor de *stress* (0.018) soporta la verosimilitud de la distribución. La Tabla 1 muestra los  $F_{ST}$  y la probabilidad de diferenciación entre las otras poblaciones, todas ellas altamente significativas.

**Discusión:** En comparación con los paneles comerciales y previamente publicados, nuestro *set* mostró una mayor separación genética y una adecuada separación incluso con aquellas poblaciones que comparten orígenes ancestrales (Latinos). Aunque nuestro panel fue diseñado primordialmente para inferir la contribución genética de las poblaciones parentales, se tuvo especial cuidado en tomar en cuenta dos regiones Asiáticas (Este y Sur) con el fin de

considerar la carga ancestral Nativa Americana, presente en la población mexicana.



**Fig. 1. Análisis de Componentes Factoriales representando la nube de datos correspondiente a los individuos (2,504) de las diferentes poblaciones analizadas (AFR, CLM, MXL, PEL, PUR, EAS, EUR, SAS)**



**Fig. 2. MDS mostrando la separación de las poblaciones analizadas empleando el panel de 30 SNPs.**

**Tabla 1. Valores de  $F_{ST}$  y niveles de significancia en el análisis de los 30 SNPs entre las 8 poblaciones**

	AFR	CLM	MXL	PEL	PUR	EAS	EUR	SAS
AFR	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
CLM	0.337	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
MXL	0.366	0.055	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
PEL	0.494	0.231	0.086	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
PUR	0.323	0.011	0.104	0.298	-	0.0001	0.0001	0.0001
EAS	0.536	0.473	0.366	0.309	0.517	-	0.0001	0.0001
EUR	0.488	0.130	0.320	0.521	0.106	0.642	-	0.0001
SAS	0.204	0.104	0.161	0.322	0.101	0.439	0.267	-

**Conclusiones:** Nuestro panel discrimina adecuadamente a las poblaciones que contribuyeron a la arquitectura genética de la población mexicana generando mayores distancias genéticas entre una población y otra en comparación con las reportadas por otros *sets* comerciales, disminuyendo los costos y haciéndolo más eficiente para el estudio de poblaciones complejas y multiétnicas como la Mestiza Mexicana.

**Agradecimientos:** A Biología Molecular Diagnóstica y a la Dra. Rocío Gómez Ortega por todo el apoyo brindando.

- Bibliografía:** 1. Kosoy R, et al. 2009. *Hum Mutat.* 30 (1). 69-78  
 2. Mao X, 2007. *Hum Genet.* 80(6). 1171-78.  
 3. Gómez R. 2017. *J. Genet Mol Biol.* (1), 1-2  
 4. Belkhir, et al, 1996-2004. Université de Montpellier. Francia.  
 5. Excoffier y Lischer, 2010. *Mol Ecol Resour.* 10. 564-567  
 6. Corander, Marttinen, Sirén, Tang. 2008. *Bioinformatics* 9:539  
 7. IBM SPSS Statistics for Windows. 2013. NY: IMB Corp.

## PREVALENCIA DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES DEL FACTOR V (LEIDEN), PROTROMBINA (G20210A) Y MTHFR (C677T) EN PACIENTES CON ABORTO DE REPETICIÓN EN EL CENTRO DE MÉXICO

Elí Daniel García Martínez<sup>1</sup>, Adrián Jiménez González<sup>2</sup>, Francisco Javier Preciado Gutiérrez<sup>1</sup>, Valeria Porrino Tavarez<sup>1</sup>, Claudia Estefanía Victoria Cruz<sup>1</sup>, Alejandro Rosas Cabral<sup>1</sup>, Rafael Gutiérrez Campos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Aguascalientes, <sup>2</sup>Universidad de Guadalajara

[edaniel.garcia.bt@gmail.com](mailto:edaniel.garcia.bt@gmail.com) (autor principal), [gtzrafael@hotmail.com](mailto:gtzrafael@hotmail.com) (investigador responsable)

Palabras clave: *aborto, trombofilia, polimorfismos*

**Introducción.** El aborto de repetición (o recurrente) es un padecimiento que afecta aproximadamente al 2% de todas las mujeres en edad reproductiva (1). Se atribuyen una serie de diversos factores causales, aunque en hasta 50% de todos los casos documentados la etiología es desconocida (2). Entre los factores hereditarios se encuentran polimorfismos en genes involucrados en la regulación de la coagulación sanguínea, y que tienen como consecuencia un estado hipertrombótico; entre ellos se cuentan el polimorfismo G1691A del gen *F5* (factor V Leiden), G20210A del gen de la protrombina (*F2*), y C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*).

**Material.** Tubos de colecta para muestras de sangre con EDTA como anticoagulante. Blood DNA Preparation Kit (Jena Bioscience). Pares de oligonucleótidos específicos para cada reacción de PCR según el polimorfismo (IDT). *Taq* DNA polymerase, recombinant, 5 U/uL (Invitrogen). Enzimas de restricción *MnII* (NEB), *HindIII* (Invitrogen) y *HinfI* (Jena Bioscience). Geles de agarosa al 1.5 y 2% en buffer SB IX. Bromuro de etidio al 0.05%.

**Métodos.** Se extrajo ADN genómico de las muestras de sangre recolectadas de las pacientes de estudio. Las muestras fueron genotipificadas para los tres polimorfismos empleando PCR-RFLP específica para cada polimorfismo. Se obtuvo la prevalencia individual de cada polimorfismo y sus respectivas frecuencias génicas y alélicas.

**Resultados.** Este estudio comprende 122 mujeres analizadas, distribuidas en casos y controles, cuyas prevalencias preliminares se muestran en la tabla 1. De los tres genes, sólo en el caso de *MTHFR* se dispone de una genotipificación completa tanto en casos como en controles, encontrándose una diferencia significativa entre ambos pero no un equilibrio de Hardy-Weinberg ( $\chi^2 = 11.71$ ).

**Tabla 1: Prevalencia de genotipos posibles en la población estudiada (casos y controles) para cada polimorfismo estudiado. N = 122.**

Gen	Genotipo		
	Silvestre	Heterocigoto	H. mutado
<i>F5</i>	56.25	40.63	3.12
<i>F2</i>	80.00	15.00	5.00
<i>MTHFR</i>	72.95	19.67	7.38

**Discusión.** Diversos estudios previos apuntan a una posible asociación de estos y otros polimorfismos estudiados en genes encargados de la regulación de la coagulación con la pérdida recurrente del embarazo, pero su distribución etnogeográfica irregular hace necesario determinar la prevalencia de cada uno por población de interés (3). El análisis preliminar sobre el polimorfismo C677T del gen *MTHFR* muestra una diferencia significativa entre mujeres con aborto de repetición y las que tienen embarazos normales, con un incremento de riesgo superior a 13 veces con la presencia del alelo T.

**Conclusiones.** Los resultados preliminares sugieren, en la población de estudio, una correlación de riesgo entre la presencia del polimorfismo C677T del gen *MTHFR* y el aborto de repetición. Los polimorfismos restantes serán analizados cuando todas las muestras hayan sido procesadas.

**Agradecimientos.** Este proyecto fue financiado con recursos de la Dirección General de Investigación y Posgrado de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, con clave PIB17-1.

### Bibliografía.

1. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB. (2006). *Hum Reprod*, 21: 2216–22.
2. Diejomaoh MFE. (2015). *Med Princ Prac*, 24: 38-55.
3. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. (2002). *Hum Reprod*, 17: 1633-37.

## PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO 4G/5G DEL GEN DE PAI-1 EN PACIENTES CON ABORTO DE REPETICIÓN EN EL CENTRO DE MÉXICO

Claudia Estefanía Victoria Cruz<sup>1</sup>, Eli Daniel García Martínez<sup>1</sup>, Adrián Jiménez González<sup>2</sup>, Francisco Javier Preciado Gutiérrez<sup>1</sup>, Valeria Porrino Tavaréz<sup>1</sup>, Alejandro Rosas Cabral<sup>1</sup>, Rafael Gutiérrez Campos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Aguascalientes, <sup>2</sup>Universidad de Guadalajara

[fanny.bio22@gmail.com](mailto:fanny.bio22@gmail.com) (autor principal), [gtzrafael@hotmail.com](mailto:gtzrafael@hotmail.com) (investigador responsable)

Palabras clave: *aborto, PAI-1, polimorfismos*

**Introducción.** El aborto de repetición (o recurrente) es un padecimiento que afecta aproximadamente al 2% de todas las mujeres en edad reproductiva (1). Se atribuyen una serie de diversos factores causales, aunque en hasta 50% de todos los casos documentados la etiología es desconocida (2). Durante el embarazo, los niveles de los inhibidores de la vía fibrinolítica se elevan para regular procesos clave como la implantación y el remodelamiento tisular (3); PAI-1 juega un rol central en esta regulación, y las alteraciones en su expresión debidas a polimorfismos en la región promotora se han reportado como candidatas a asociación a diversos padecimientos, como el aborto de repetición, entre los que destaca la inserción/delección 4G/5G (4).

**Material.** Tubos de colecta para muestras de sangre con EDTA como anticoagulante. Blood DNA Preparation Kit (Jena Bioscience). Par de oligonucleótidos específicos para la reacción de PCR (IDT). *Taq* DNA polymerase, recombinant, 5 U/uL (Invitrogen). Enzima de restricción *Bs*II (NEB). Geles de agarosa al 1.5 y 2% en buffer SB 1X. Bromuro de etidio al 0.05%.

**Métodos.** Se extrajo ADN genómico de muestras de sangre recolectadas de las pacientes de estudio, casos y controles. Las muestras fueron genotipificadas para el polimorfismo 4G/5G del gen *SERPINE1* mediante PCR-RFLP. Se obtuvo la prevalencia del polimorfismo y las frecuencias génicas y alélicas.

**Resultados.** El estudio incluye 122 pacientes, de las cuales han sido analizadas en su totalidad las pertenecientes al grupo de casos (n = 61), con prevalencias por genotipo mostradas en la tabla 1. Al realizar el cálculo de las frecuencias alélicas, se encontró que el alelo 4G estaba presente en 53.28% de las pacientes, y el 5G en 46.72%. A espera de los resultados del grupo control, el grupo de casos se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $\chi^2 = 0.12$ ).

**Tabla 1: Prevalencias de genotipos y alelos del promotor del gen *SERPINE1* en las pacientes con aborto de repetición.**

Genotipo/ Alelo	n	Prevalencia (%)
5G/5G	14	22.95
4G/5G	29	47.54
4G/4G	18	29.51

**Discusión.** En el caso del polimorfismo 4G/5G del gen *SERPINE1*, se ha demostrado que la presencia del alelo 4G eleva la expresión del gen y los niveles circulantes de PAI-1 (4), que conduce no sólo a un estado hipertrombótico sino también a una función reducida del remodelamiento tisular, evento clave para la implantación trofoblástica durante el embarazo (3). La prevalencia del alelo 4G en poblaciones como la mexicana se ha situado en alrededor de 6-7%, mucho más reducida que los resultados preliminares de este estudio.

**Conclusiones.** En pacientes con aborto de repetición, las proporciones de los alelos 4G y 5G son muy similares; la comparación del grupo control permitirá establecer posiblemente una relación de riesgo entre alguno de los alelos y el aborto recurrente.

**Agradecimientos.** Este proyecto fue financiado con recursos de la Dirección General de Investigación y Posgrado de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, con clave PIB17-1.

### Bibliografía.

1. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB. (2006). *Hum Reprod*, 21: 2216–22.
2. Diejomaoh MFE. (2015). *Med Princ Prac*, 24: 38-55.
3. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Z, Shu Y, Thaler CJ, et al. (2017). *Int J Mol Sci*, 18: 1651.
4. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Klugluger W, et al. (2003). *Clin Chem*, 49: 1081-6.

## PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN UN HOSPITAL MATERNO-INFANTIL EN MEXICALI

Eva Glenn-Lecea<sup>1</sup>, Rafael Ayala<sup>1</sup>, Juan Angel de León<sup>2</sup>, Dolores Hernández-Almaguer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, <sup>2</sup> Hospital

Regional Materno Infantil de Mexicali

dradoloreshdz@gmail.com

*Palabras clave: Defectos Congénitos, Mexicali, Factores de Riesgo*

**Introducción.** Los defectos congénitos (DC) son cualquier alteración estructural o funcional que está presente al nacimiento, ya sea reconocida durante o después del mismo<sup>1</sup>. Se estima que anualmente 1-3% de la población mundial nace con alguna de estas condiciones, y su estudio se considera relevante puesto que son una causa importante de morbilidad en la infancia<sup>2</sup>. Mexicali es una ciudad en el noroeste del país, con una población de aproximadamente 1,052,665 habitantes de origen heterogéneo y con actividades principalmente agrícolas e industriales, lo que ha generado inquietud sobre si existen mayores factores de riesgo para nacer con un DC.

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de los DC en el Hospital Materno Infantil de Mexicali y analizar si existen factores ambientales que confieran un mayor riesgo para los mismos en nuestra población.

**Material y Métodos.** Se trata de un estudio de casos y controles de Abril de 2016 a Marzo de 2017. Se realizó un reporte activo para localizar casos de Recién Nacidos con cualquier malformación clasificada en base al ICD10 y se pareó con un control sano. Se aplicó una encuesta para valorar exposición a factores de riesgo conocido. Se calcularon OR para cada exposición.

**Resultados.** De los 5,807 nacimientos reportados se encontraron 70 casos, lo que representa una prevalencia de 1.1%. En cuanto a los factores de riesgo, el uso de alcohol por vía paterna mostró un OR de 2.72 (IC 1.31-5.64). Los otros factores de riesgo analizados no mostraron un OR significativo.

**Discusión.** Aunque la frecuencia de DC en general no fue mayor a la reportada, llamó la atención la mayor

incidencia de algunos DC en comparación con los reportes nacionales (Trisomías, Microtías, Labio Paladar Hendido y Gastrosquisis). El uso de alcohol por parte del padre presentó un OR significativo, sin embargo, no es posible establecer una relación causal.

*Tabla 1. Tabla comparativa entre las tasas encontradas en el estudio y las reportadas en los programas de reporte en el país. \*Tasa en 10,000*

DEFECTO CONGÉNITO	RYVEMCE 2012*	BDSP NL 2013*	MEXICALI 2016*
Trisomía 21	7.04	13.3	12
Trisomía 13	0.28	0.56	1.7
Microtia	0.42	9.5	10.3
LPH	8.17	12.96	13.7
PH	0.14	1.9	1.7
Polidactilia	0.14	9.72	8.6
Gastrosquisis	1.55	6.15	20.66

**Conclusiones:** La prevalencia de DC es igual a la reportada en el resto del país y no existen factores de riesgo asociados a los mismos. Aunque se trata de una muestra pequeña, es probable que los factores de riesgo ambiental estudiados no influyan sobre la incidencia de los mismos. Sin embargo, se requieren nuevos estudios que permitan determinar si para los DC que mostraron mayor incidencia a lo reportado en el país existen otros factores ambientales no estudiados u otros factores de riesgo genético que pudieran explicar su mayor incidencia en nuestra población.

### Bibliografía

1 Clayton-Smith J, Donnai D. Human malformations. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol. 1. New York: Churchill Livingstone; 2012. pp. 488-500. 2 International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDSR) Annual Report 2014, disponible en <http://www.icbdsr.org/resources/annual-report/>. 3 Navarrete Hernández Eduardo, Caniún Serrano Sonia, Reyes Pablo Aldelmo E., Sierra Romero María del Carmen, Valdés Hernández Javier. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal: México, 2009-2010. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2013 Dic [citado 2018 Sep 13]; 70(6): 499-505.

## EL POLIMORFISMO C491T DEL GEN N-ACETILTRANSFERASA 2 SE ASOCIA CON MAYOR RIESGO PARA LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO

Kassandra García López<sup>1,2</sup>, Mariana Lecourtois Amézquita<sup>2,3</sup>, Betzaida Cuevas Córdoba<sup>4</sup>, Juan Santiago García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biológicas, <sup>3</sup>Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, <sup>4</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica.

kasgl06@gmail.com, jusantiago@uv.mx

*Palabras clave: Polimorfismos NAT2, Labio y paladar hendido, Metabolismo de xenobióticos*

**Introducción.** La exposición materna a contaminantes ambientales, como tabaquismo, en el embarazo se ha asociado con labio y paladar hendido (LPH) (1-3). La susceptibilidad a los efectos del humo de cigarro y otros contaminantes depende de la biotransformación de los compuestos tóxicos por el embrión y la madre (2-4). La Acetil-N-transferasa 2 (NAT2), es una enzima metabolizadora de xenobióticos de la fase II (2-5). Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) C481T (rs1799929), G590A (rs1799930) y G857A (rs1799931) en el gen NAT2 disminuyen la actividad enzimática (5). Algunos reportes han asociado estos SNPs con mayor riesgo para LPH (3,4), mientras que en algunas poblaciones no se ha encontrado dicha asociación (2). El objetivo de este estudio fue determinar si los SNPs de NAT2 en hijos y madres se asocian con el riesgo para LPH no sindrómico en población veracruzana, y si el tabaquismo materno modula este riesgo.

**Material.** Mezcla para PCR (Promega), enzimas de restricción BamHI, TaqI y KpnI (New England Biolabs), agarosa.

**Métodos.** Se realizó un estudio de casos (60 niños con LPHns) y controles (60 niños sin LPH) y sus madres del estado de Veracruz. Se aplicó un cuestionario para recabar información y se recolectaron muestras de saliva, de las que se purificó ADN genómico. Los polimorfismos C481T, G590A y G857A se determinaron por PCR-RFLP. El riesgo se estimó por cálculo de OR, y las asociaciones entre las variables genéticas y tabaquismo por análisis estratificado.

**Resultados.** Se encontró un riesgo significativo para LPHns del SNP C481T en hijos (Tabla 1) y el tabaquismo materno (pasivo y activo) no moduló este riesgo. Sin embargo, los SNPs G590A, G857A en hijos y los tres polimorfismos de NAT2 analizados en madres, no representaron riesgo para LPHns.

**Discusión.** Nuestros datos indican, asociación del polimorfismo C481T en niños con mayor riesgo para

*Tabla 1. Estimación del riesgo para LPHns por los polimorfismos del gen NAT2 en hijos*

Variante	Genotipo	Análisis crudo OR	IC (95%)
<b>481 C&gt;T</b>	*CC	1	
	CT	<b>2.7</b>	<b>1.2 - 6.1</b>
	TT	1.3	0.3 - 5.0
	<b>CT-TT</b>	<b>2.4</b>	<b>1.1 - 5.4</b>
<b>590 G&gt;A</b>	*GG	1	
	GA	0.8	0.3 - 2.1
	AA	Indefinido	
<b>857 G&gt;A</b>	*GG	1	
	GA	1.9	0.9 - 4.1
	AA	Indefinido	

\* alelos silvestres

LPHns. Estudios en población de Noruega, Dinamarca y EUA indican que el SNP 590 G>A confiere riesgo para LPH (3,4); mientras que en población de California no se encontró dicha asociación (2). Esto se puede deber a que la frecuencia de estos SNPs es diferente entre las diferentes razas y etnias. Es necesario aumentar el número de casos y controles para fortalecer el estudio, y considerar otras variables de exposición para evaluar si su interacción con los SNPs de NAT2 modulan el riesgo para LPHns.

**Conclusiones.** Los datos sugieren que el polimorfismo 481C>T de NAT2 confiere riesgo para LPHns en población veracruzana, y este riesgo no es modulado por el tabaquismo materno.

**Agradecimientos.** Al CONACYT por donativo 2015-01-1518 a JSG.

### Bibliografía.

- Little J, Cardy A, Munger RG. Bull World Health Organ. 2004;82:213-8.
- Lammer E, Shaw G, Lovannisei D, Van Waes J, Finnel R. Epidemiology. 2004;15:150-6.
- Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, et al. Am J Hum Genet. 2007;80:76-90.
- Lie et al. Epidemiology. 2008;19:606-15.
- Hein DW, Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K. Hum Mol Genet. 1994;3:729-34.



## LOS POLIMORFISMOS RS225014 Y RS12885300 DEL GEN *DIO2* NO SE ASOCIAN A OSTEOARTRITIS DE RODILLA EN PACIENTES MEXICANOS.

Matvey Sosa Arellano, Norma Celia Gonzalez Huerta, Eugenio Morales Hernández, Antonio Miranda Duarte.

Instituto Nacional de Rehabilitación.

[matvey\\_43@hotmail.com](mailto:matvey_43@hotmail.com), [fovi01@prodigy.net.mx](mailto:fovi01@prodigy.net.mx)

Palabras clave: *DIO2*, osteoartritis, polimorfismos.

### Resumen.

**Introducción.** La osteoartritis (OA) es una artropatía de etiología multifactorial y poligénica. El gen *DIO2* juega un papel importante en el desarrollo del cartílago articular. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, inglés) rs225014 y rs12885300, se han asociado a OA en distintas poblaciones (1); a formas de cadera susceptibles (2); y al desarrollo de OA en pacientes con gonalgia (3).

Nuestro objetivo fue buscar asociación de rs225014 y rs12885300 con OA de rodilla en pacientes mexicanos.

**Métodología.** Se reclutaron sujetos mayores de 40 años, ambos sexos e índice de masa corporal  $\leq 29$ ; y excluimos fracturas de rodilla, y enfermedades articulares e inflamatorias; se les clasificó con la escala de Kellgren y Lawrence (casos  $KL \geq 2$ ) (4); y se genotipificaron con sondas taqman®. Se realizó estadística descriptiva de las variables y se contrastó hipótesis con  $\chi^2$  y t de Student, en STATA 11.0. Además, calculamos frecuencias alélicas y genotípicas; equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) en controles; y asociación con los modelos codominante (Co), dominante (Do) y recesivo (Ro); en SNPstats. Se consideró significativo un valor de  $\alpha \leq 0.05$ .

**Resultados.** Estudiamos 112 casos y 186 controles. OA se asoció a edad ( $p < 0.01$ ), tabaquismo ( $p = 0.05$ ), e hipertensión arterial ( $p < 0.01$ ). Ambos SNP se encontraban en EHW ( $p = 0.16$  y  $p = 0.49$ ) y no se asociaron de forma significativa en ninguno de los modelos de asociación (Co:  $p = 0.71$ , 0.56; Do:  $p = 0.63$ , 0.64; Ro:  $p = 0.65$ , 0.29; rs225014 y rs12885300, respectivamente); ni sus haplotipos (tt:  $p = 0.6$ , tc:  $p = 0.42$ , ct:  $p = 0.6$ ).

**Discusión.** No se asoció a los SNP analizados con OA de rodilla, concordando con el estudio de Meulenbelt (1), pero no con Huétink (3), probablemente por diferencias en la clasificación de los sujetos con OA. Es importante estudiar poblaciones mayores para corroborar dichas asociaciones.

**Conclusión:** No existe asociación de los polimorfismos de *DIO2* con OA de rodilla.

### Bibliografía:

1. Meulenbelt I, et al. Hum Mol Genet. 2008;17(12):1867-75.
2. Waarsing JH, et al. Arthritis Rheum. 2011;63(5):1349-54.
3. Huétink K, et al. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2016;9:57-63.
4. Kellgren JH, Lawrence JS. Ann Rheum Dis. 1957;16:494.

## ANÁLISIS DE HAPLOGRUPOS DE ADN MITOCONDRIAL EN INDIVIDUOS DEL NORTE DE MÉXICO CON OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE RODILLA

J. Rafael Argüello Astorga<sup>1\*</sup>, Lizette Sarai Aguilar Muñiz<sup>1</sup>, Faviel Francisco González Galarza<sup>1</sup>, Francisco Javier Blanco García<sup>2</sup>, Fernando Hernández Terán<sup>1</sup>, Rubén Daniel Arellano Pérez Vertti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila de Torreón, Coahuila, México.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, España.

\* Responsable: rafaelarguello@hotmail.com

Palabras clave: Haplogrupos, ADN mitocondrial, osteoartritis primaria de rodilla.

**Introducción.** La osteoartritis de rodilla (OAR) es una enfermedad compleja, de etiología multifactorial. La influencia de los haplogrupos de ADN mitocondrial (ADNmt) ha sido estudiada como posible factor para el desarrollo de la OAR en diversas poblaciones como la española. En ellos, se encontró que los portadores del haplogrupo U tienden a presentar formas más severas de la OAR y los portadores del haplogrupo J son menos susceptibles a desarrollar la enfermedad (1), ya que los portadores del haplogrupo J tienen un menor riesgo de lesiones en la medula ósea en el compartimiento medial tibiofemoral lo que podría explicar el efecto protector de este haplogrupo (2). En México la ascendencia materna predominante es la nativo americano (92.9%), incluyendo los haplogrupos A, B, C y D (47.0, 23.7, 15.9 y 6.2% respectivamente) siendo las ascendencias europeas y africanas menos frecuentes (5.3 y 1.9% respectivamente) (3).

El objetivo de este estudio es asociar los haplogrupos de ADNmt presentes en individuos mexicanos con la susceptibilidad de la osteoartritis primaria de rodilla.

**Material.** Participaron 380 individuos mexicanos (106 casos y 274 controles) residentes de la Comarca Lagunera. Los casos fueron definidos mediante los criterios del American College of Rheumatology y de Kellgren- Lawrence (KL).

**Métodos.** Se utilizó el ensayo de extensión de base única (single base extensión, SBE) y técnicas de secuenciación (4), así como, el microarreglo HumanOmniExpress (Illumina).

**Resultados.** El haplogrupo A fue el más frecuente con un 38.9%, seguido del C, B, D, H, U, K, J y otros (19.5, 19.2, 5.0, 3.7, 1.6, 1.3, 1.1 y 9.7%, respectivamente).

Por otro lado, en la Figura 1 se observa la ausencia de los siguientes haplogrupos para los grados de severidad de la OAR: grado II (haplogrupo U), grado III (haplogrupo J) y grado IV (haplogrupos H, J, K).

No se detectaron asociaciones significativas para la susceptibilidad de la OAR entre los haplogrupos y los individuos en estudio (valor *p* no significativo).

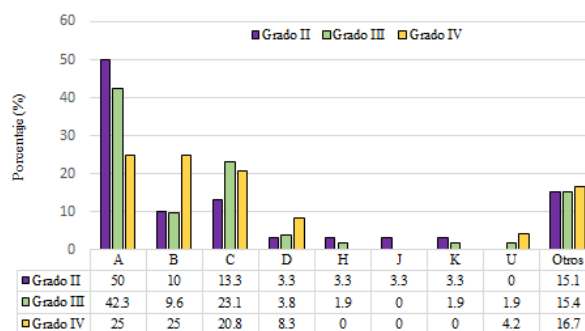


Fig. 1. Distribución en porcentaje de los haplogrupos para los grados de severidad de la enfermedad de acuerdo a los criterios de Kellgren-Lawrence.

**Conclusiones.** En esta población de estudio predomina la ascendencia nativo americana y se sugiere que no existe un posible papel de la variación del ADNmt en la susceptibilidad de la OAR.

**Agradecimientos.** Al Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, España y al Instituto de Ciencia y Medicina Genómica de Torreón, Coahuila. Este estudio es financiado por el PROFOCIE, con número (P/PFCE-2017-05MSU0010R-11).

### Bibliografía.

1. Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Fernández-López C, Arenas J, Blanco FJ. Mitochondrial DNA haplogroups: Role in the prevalence and severity of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2387-96.
2. Rego-Perez I, Blanco FJ, Roemer FW, Guermazi A, Ran D, Ashbeck EL, et al. Mitochondrial DNA haplogroups Associated with MRI-Detected Structural Damage in Early Knee Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2018:1-7.
3. Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Haro-Guerrero J, Rubi-Castellanos R, Velarde-Félix J, et al. Maternal admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on mtDNA haplogroups. *Am J Phys Anthropol.* 2013;151(4):26-37.
4. Soto-Hermida A, Fernández-Moreno M, Natividad O, Fernández-López C, Pértega S, et al. Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups influence the progression of knee osteoarthritis. Data from the osteoarthritis initiative (OAI). *PLoS One.* 2014;9(11).

## POLIMORFISMOS EN EL GEN VDR Y SU RELACIÓN CON OSTEOPOROSIS DE CADERA.

Edith Falcón Ramírez <sup>1</sup>, Ma. Del Pilar Diez García <sup>2</sup>, Margarita Valdés Flores <sup>1</sup>.  
<sup>1</sup> Servicio de Genética- INR, <sup>2</sup> Clínica de Osteoporosis-INR.

[edifal@yahoo.com.mx](mailto:edifal@yahoo.com.mx)

**INTRODUCCIÓN.** La osteoporosis (OP) constituye uno de los principales problemas de salud en mujeres posmenopáusicas, debido a la presencia de fracturas, las cuales generan grandes costos socioeconómicos. A pesar de ser un desorden multifactorial y poligénico son pocas las investigaciones en nuestra población encaminadas a conocer el componente genético de esta enfermedad. El gen del receptor de vitamina D (VDR) tiene un papel importante en la regulación de la homeostasis ósea, por lo que sus polimorfismos rs222870, rs1544410, rs7975232 y rs731236 se han asociado con OP en diferentes poblaciones, por consiguiente es importante conocer si pueden emplearse como marcadores de OP en mujeres mexicanas.

**OBJETIVOS.** Investigar la asociación de los polimorfismos rs222870, rs1544410, rs7975232 y rs731236 en el gen VDR con el riesgo de osteoporosis de cadera, en mujeres mexicanas.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Es un estudio de asociación genética a través de un análisis de casos y controles donde se analizaron 100 pacientes con OP de cadera y 200 controles (mujeres con densidad mineral ósea (DMO) normal). La DMO se determinó en cadera con un equipo HOLOGIC 2008. Todas las participantes otorgaron su consentimiento para colaborar en el estudio y tenían al menos tres generaciones de ancestros mexicanos. Se excluyeron del estudio mujeres que presentaran enfermedades óseas concomitantes o que ingirieran fármacos que repercutieran sobre el metabolismo óseo. Por otra parte, a partir de una muestra sangre periférica se efectuó la extracción de DNA genómico. En el análisis molecular, los genotipos para los polimorfismos fueron obtenidos mediante PCR en tiempo real con sondas TaqMan. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) y los análisis de asociación, se determinaron con el programa SNPstats. El riesgo de OP se calculó utilizando la razón de momios (OR, IC de 95%). Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS.** El promedio de edad del grupo con OP de cadera fue de 70.56 años y en los controles fue de 56.90 años. Las frecuencias genotípicas para rs222870 en el grupo con OP de cadera fueron: TT 23%, TC 56% y CC 21%, y en los controles: TT 23.5%, TC 53% y CC 23.5%. Para rs1544410 las frecuencias fueron: GG 71%, GA 23%, AA 6% en los casos, GG 62%, GA 33%, y AA 5% en controles. En rs7975232 las frecuencias en mujeres con OP de cadera fueron: GG 44%, GT 43%, y TT 13%, en los controles: GG 32%, GT 46%, y TT 22%. Para rs731236 las frecuencias fueron: TT 71%, TC 23%, CC 6%, en OP de cadera, TT 62%, TC 33%, y CC 5% en controles. Todos los polimorfismos estuvieron en equilibrio de HW ( $p > 0.05$ ). El genotipo GG de los polimorfismos rs1544410 y rs731236 fue el de mayor frecuencia en mujeres con OP de cadera, mientras que en rs7975232 el genotipo más frecuente en OP de cadera fue TT.

**CONCLUSIONES.** Los polimorfismos rs222870, rs1544410, rs7975232 y rs731236 en el gen VDR se han asociado con la presencia de OP y con un incremento en el riesgo de fractura en mujeres europeas y asiáticas. En este estudio no se encontró una asociación entre los polimorfismos y OP de cadera, no obstante, estos resultados son de un solo gen por lo que se planea analizar diferentes polimorfismos en otros genes para conocer la susceptibilidad genética a OP en nuestra población.

## HAPLOTIPOS DE RS4335 Y RS4344 EN EL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y SU RELACIÓN CON PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Paola Molina Manzano<sup>1</sup>, Carmen Y. Barrera Salmerón<sup>1</sup>, Jorge Barrera Alcocer<sup>1</sup>, Aralia B. Salgado Bernabé<sup>1</sup>, Ines Matia Garcia<sup>1</sup>, Isela Parra Rojas<sup>1</sup>, Lorenzo Salgado Goytia<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes. Facultad de Ciencias Químico Biológicas. Universidad Autónoma de Guerrero.

[pahola\\_365@hotmail.com](mailto:pahola_365@hotmail.com); [loresagoy@hotmail.com](mailto:loresagoy@hotmail.com)

*Palabras claves:* Prehipertensión arterial, haplotipo, Enzima Convertidora de Angiotensina.

**Introducción.** La JNC7 en el 2003 propuso a la prehipertensión arterial, como un estadio que incrementa el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, la cual, es considerada como la principal causa de riesgo para el desarrollo de infarto agudo al miocardio, falla cardíaca, arritmia ventricular, nefropatía, ceguera, entre otras <sup>(1,2)</sup>. La HTA es una enfermedad multifactorial en la que participan factores ambientales y genéticos, entre ellos, los genes del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona como el gen de la *ECA* (*17q23*), codifica para la enzima convertidora de angiotensina, metalopeptidasa dependiente de zinc encargada de la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II<sup>(3)</sup>. El objetivo de este trabajo es analizar los haplotipos de los polimorfismos rs4335 y rs4344 en el gen *ECA* y su asociación con prehipertensión arterial en población guerrerense.

**Material.** Se realizó un estudio de casos y controles. Con base en los criterios de la JNC7, se agruparon en 48 prehipertensos con PA de 120-139/80-89 mmHg y 96 normotensos con PA <120/80 mmHg, de 18 a 27 años de edad, originarios del estado de Guerrero, no emparentados, firmaron consentimiento informado.

**Métodos.** La extracción de ADN se hizo con la técnica de Miller modificada. La genotipificación de los rs4335 (A>G) (*Hae III*) y rs4344 (A>G) (*BtsCI*), se llevó a cabo por la técnica de PCR-RFLPs. Para el análisis estadístico de las variables clínico-bioquímicas, y para determinar las frecuencias alélicas y genotípicas, se utilizó el programa STATA V.11. Para la inferencia y análisis de los haplotipos, se usó el programa SHEsisPlus. Valores de  $p < 0.05$  se consideraron como estadísticamente significativo.

**Resultados.** Al analizar los parámetro clínico bioquímicos entre los grupos de estudio, solo se observa en el **género masculino** diferencias significativas ( $p < 0.001$ ; OR=3.4; IC=1.6-7.7). Ambos polimorfismos cumplen con equilibrio de Hardy-Weinberg. El genotipo más frecuente para el rs4335 y **rs4344**, fue en ambos el A/A con 47 y 45%. En el análisis de la distribución de genotipos del rs4344, entre los grupos de estudio, se observan diferencias significativas ( $p < 0.04$ ; OR<sub>95%</sub> 1.2). El haplotipo más frecuente AA (60%), de los rs4335 y rs4344, no se observan diferencias significativas. Entre los rs4335 y rs4344, se observa un alto desequilibrio de ligamiento ( $D' = 0.77$ ).

**Discusión.** El género masculino se relaciona con el desarrollo de prehipertensión arterial. Ganguly *et al.*, reportaron que el género masculino tiene riesgo (OR 2.3) de padecer prehipertensión, que el femenino<sup>(4)</sup>. Una posible causa es el componente hormonal, la testosterona

(andrógeno) induce vasoconstricción e incrementa la presión sanguínea <sup>(5)</sup>. Las frecuencias genotípicas del polimorfismo rs4344 en el gen *ECA*, son similares a lo reportado por HapMap en población mexicana (A/A=47%; A/G=36%; G/G=24%). Zhu *et al.*, en población europea asociaron este polimorfismo con HTA, similar a lo observado en nuestro estudio <sup>(6)</sup>. Los polimorfismos rs4335 y rs4344 en el gen *ECA*, mostraron un alto desequilibrio de ligamiento, sugiriendo que la segregación no es azarosa en la población guerrerense.

**Tabla 1. Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas de los polimorfismos rs4335 y rs4344 en el gen ECA en población guerrerense.**

SNP	Casos n (%)	Controles n (%)	P	OR (IC <sub>95%</sub> )	P
Rs4335					
A/A	38 (58)	45 (47)		-	-
A/G	17 (36)	41 (43)	0.437	-	-
G/G	3 (6)	10 (10)		-	-
A	73 (76)	131 (68)	0.216	-	-
G	23 (24)	61 (32)		-	-
Rs4344					
A/A	22 (46)	43 (45)		1.0	-
A/G	25 (52)	39 (41)	<b>0.043</b>	1.25(0.53-2.74)	0.538
G/G	1 (2)	14 (14)		0.13 (0.003-1.05)	0.036
A	69 (72)	125 (65)	0.248	1.0	-
G	27 (28)	67 (35)		0.73 (0.41-1.28)	0.248
<b>HAPLOTIPOS</b>					
AA	65 (67)	116 (60)	0.25	-	-
GG	19 (19)	52 (27)	0.20	-	-
AG	8 (9)	15 (8)	0.99	-	-
GA	4 (5)	9 (5)	1	-	-

**Conclusión.** Los haplotipos de los polimorfismos rs4335 y rs4344 en el gen de la *ECA* tiene un alto DL en población guerrerense.

**Agradecimientos.** Al personal del laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes.

### Bibliografía.

1. Joint National Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, The National High Blood Pressure Education Program [Internet]. [Consultado 6 agosto 2018]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs>.
2. Organización Mundial de la Salud. Temas de la salud, hipertensión [Internet]. [Consultado 6 agosto 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/hypertension/es>.
3. Bernstein, K., Ong, F., Blackwell, W., Shah, K., Giani, J., *et al.* A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. 2012. *Pharmacological reviews*. 6: pp. 1-46.
4. Ganguly, S., Al-Shafae M., Bhargava, K. & Duttagupta, K. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among prediabetic Omani adults. 2008. *BMC Public Health*. 8.
5. Wu, F., von Eckardstein, A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev*. 24: pp.183-217.
6. Zhu, X., Chang, Y., Yan, D., Weder, A., Cooper, R., *et al.* Association between hypertension and genes in the rennin-angiotensin system. 2003. *Hypertension*. 41: pp. 1027-1034.

## “RELACIÓN DEL POLIMORFISMO G5665T EN EL GEN *EDN 1* Y LOS NIVELES DE ENDOTELINA 1 EN LA PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL”

Itzel García Berber<sup>1</sup>, Aralia B. Salgado Bernabé<sup>1</sup>, Linda Anahi Marino Ortega<sup>1</sup>, Isela Parra Rojas<sup>1</sup>, Lorenzo Salgado Goytia<sup>1</sup>. 1Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes. Facultad de Ciencias Químico Biológicas. Universidad Autónoma de Guerrero.

Palabras clave: Prehipertensión arterial, SNP G5665T, *EDN1*, Endotelina-1

[itzelgarciaerberber@outlook.com](mailto:itzelgarciaerberber@outlook.com)  
[loresagoy@hotmail.com](mailto:loresagoy@hotmail.com)

### Introducción

La endotelina es un potente péptido vasoconstrictor, hasta 10 veces más potente que la angiotensina II. Existen tres isoformas de Endotelina, distribuidas en diversas células y tejidos, las cuales intervienen en la modulación del tono vascular, siendo Endotelina-1, la más importante por su potencia y localización, ya que su acción es ejercida sobre el músculo liso vascular, se ha descrito que algunos polimorfismos como el G5665T del gen *EDN1*, puede afectar de alguna forma la función o expresión de la Endotelina-1, por lo cual podría estar implicada en el aumento de la presión arterial (1). El objetivo de este trabajo es evaluar la relación entre el polimorfismo G5665T del gen *EDN1* con los niveles de endotelina-1, en la prehipertensión arterial en población guerrerense.

**Materiales y métodos.** Se estudiaron muestras de ADN y suero de 156 individuos de 18 a 27 años, de ambos géneros. Firmaron consentimiento informado. Con base en los criterios de la JNC7, se clasificaron en presión arterial <120/80 mmHg para los controles y >120-139 mmHg para casos. Parámetros clínicos bioquímicos (Glucosa, Colesterol, Triglicéridos, IMC) dentro de valores de referencia y mediante la técnica de ELISA se determinó endotelina-1 sérica. La genotipificación, se llevó a cabo mediante PCR-RFLP's. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa STATA (v.11).

**Resultados.** Se obtuvo una frecuencia del 36 % para el genotipo G/G, del 46% para el G/T y del 18 % para el T/T; la frecuencia del alelo G fue del 59% del SNP G5665T en el gen *EDN1*. El polimorfismo cumple con el EHW. Tanto en las frecuencias alélicas como genotípicas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Al analizar los niveles de endotelina-1 en suero (1-2 pg/ml) vs. genotipos del polimorfismo por género entre casos y controles, se observaron valores de endotelina disminuidos en los controles (0.81 pg/ml).

**Discusión.** En este estudio realizado en población Guerrerense, se observó que la frecuencia de prehipertensión es mayor en el género masculino, estos resultados coinciden con lo reportado por ENSANUT en el 2012, una posible causa es el componente hormonal, ya que la testosterona incrementa la presión arterial al inducir vasoconstricción (3). Las frecuencias genotípicas del polimorfismo G5665T del gen *EDN1*, son similares a

lo reportado en población española, donde no se reportó asociación del alelo T con hipertensión arterial (4).

Al comparar los niveles de endotelina-1 entre los grupos de estudio, se observaron diferencias significativas, siendo la concentración de endotelina-1 mayor en los controles, similar a lo reportado por Lassen, *et al* en población Argentina, donde se reportan niveles de endotelina pobremente aumentados o incluso normales en pacientes con hipertensión arterial, esto debido a que la endotelina tiene acción paracrina, de manera que las concentraciones encontradas en circulación no reflejan la producción vascular de endotelina-1 (5).

SNPG5665T	Casos n=45 (%)	Controles n=111	Valor de p
Genotipos			
G/G	10 (22)	40 (36)	0.23
G/T	24 (53)	51 (46)	
T/T	11 (25)	20 (18)	
Alelos			
G	44 (49)	131 (59)	0.10
T	46(51)	91(41)	

	Casos		Controles		Valor de p
	Femenino		Femenino		
G/G		0.644 (0.512-1.19)		1.28 (0.919-1.55)	0.05
G/T		0.802 (0.669-1.11)		1.03 (0.754-1.76)	0.10
T/T		0.756 (0.361-1.31)		1.38 (1.215-1.66)	0.06
Masculino					
G/G		0.968 (0.821-1.07)		1.54 (0.919-1.87)	0.17
G/T		0.814 (0.664-1.09)		1.33 (0.762-1.73)	0.10
T/T		0.967 (0.622-1.12)		1.31 (1.12-1.74)	0.05

**Conclusiones.** No se encontró ninguna relación entre el polimorfismo G5665T del gen *EDN1* y los niveles séricos de Endotelina-1.

**Agradecimientos.** Al Laboratorio de Investigación de Obesidad y Diabetes, de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas por el apoyo otorgado.

### Bibliografía

- 1.- Valdez *et al.* 2013: Endotelina-1 vasoconstrictor intrínseco del endotelio vascular 21 (2).
- 2.-Mei *et al.* 2007: Relationship Between Androgen Levels and Blood Pressure 12 (3).
- 3.-Pousada *et al.* 2013: K198N polymorphism in the gene *EDN1* in patients with pulmonary arterial hypertension 144 (8).
- 4.- Lassen *et al.* 2015. Plasmatic Biochemical Variables Associated with Polymorphisms in the Endothelin-1 and Endothelin-1 Receptor a Genes in Hypertensive Patients: 11 (1).



## ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES *CYP2C9* Y *CYP2C8* ASOCIADOS AL METABOLISMO DE AINES EN POBLACIÓN DE LA COMARCA LAGUNERA

Faviel Francisco González-Galarza<sup>1</sup>, Hada Michel-Martínez<sup>1</sup>, Rubén Daniel Arellano-Pérez Vertti<sup>1</sup>,  
Francisco Carlos López-Márquez<sup>1</sup>, Jesús Rafael Argüello-Astorga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, <sup>2</sup>Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón, Coahuila

faviel.gonzalez@uadec.edu.mx

Palabras clave: Farmacogenética, CYP-450, polimorfismos

**Introducción.** Estudios recientes han sugerido que hasta el 60% de la variabilidad observada en la respuesta a los medicamentos en los individuos pudiera estar determinada por su diversidad genética (1). Las enzimas metabolizadoras *CYP2C9* y *CYP2C8* catalizan la oxidación de varios fármacos y sustratos endógenos tales como la vitamina D, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), esteroides y ácidos grasos. Así mismo, se cree que estas enzimas son responsables del metabolismo de 17.5% de los fármacos en uso clínico actual (2). Los alelos *CYP2C9*\*2, *CYP2C9*\*3 y el *CYP2C8*\*3 son las variantes más comunes que codifican enzimas con actividad enzimática disminuida para AINEs (3). Este trabajo de investigación se enfocó en el estudio y caracterización de los genes *CYP2C9* y *CYP2C8* en individuos de la Comarca Lagunera mediante datos obtenidos por tecnología de microarreglos y secuenciación de nueva generación.

**Material.** Para este estudio se incluyó una muestra de 324 individuos de la región de la Comarca Lagunera compuesta por 16 municipios de los estados de Coahuila y Durango.

**Métodos.** Para cada individuo se extrajeron 5 mL de sangre periférica en tubo con tapón lila con EDTA. Posteriormente, el ADN fue obtenido por el método de "salting out". La pureza del ADN extraído se determinó mediante espectrofotometría con el equipo NanoDrop 1000®. Para la genotipificación, se utilizó el microarreglo Axiom® Precision Medicine Research Array de Affymetrix, mientras que la secuenciación de nueva generación fue realizada a través de la plataforma Illumina HiSeq 4000, Agilent SureSelect V4.

**Resultados.** Las frecuencias genotípicas en *CYP2C9* y *CYP2C8* se ilustran en la Tabla 1. Como se observa en la tabla, ~71% de los individuos fueron metabolizadores normales (NM) para *CYP2C9* y ~77% para *CYP2C8*, mientras que sólo 5 individuos fueron identificados como pobres metabolizadores (PM) para *CYP2C9* y 2 para *CYP2C8*.

Tabla 1. Distribución de frecuencias genotípicas en *CYP2C9* y *CYP2C8*.

Gen	Genotipo	Microarreglos (n=257)		Exomas (n=67)	
			%		%
<i>CYP2C9</i>	*1/*1 (NM)	183	71.2	48	71.6
	*1/*2 (IM)	49	19.1	9	13.4
	*1/*3 (IM)	21	8.2	8	11.9
	*2/*2 (PM)	1	0.4	2	2.9
	*2/*3 (PM)	2	0.8		
	ND	1	0.4		
<i>CYP2C8</i>	*1/*1 (NM)	201	78.2	50	74.6
	*1/*2 (IM)	6	2.3	1	1.5
	*1/*3 (IM)	33	12.8	14	20.9
	*3/*3 (PM)			2	3.0
	ND	17	6.6		

ND: No determinado por generación de ambigüedades; NM: metabolizador normal, IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador pobre.

### Discusión

El conocer la prevalencia de los alelos que han sido asociados con una pobre metabolización pudiera ser de gran importancia para detectar aquellos individuos en riesgo de presentar alguna reacción adversa, además de demostrar la importancia del uso de datos de microarreglos y secuenciación de nueva generación para posibles directrices de salud pública en el uso de medicamentos en un futuro.

### Agradecimientos

Programa de Fortalecimiento de la Calidad en Instituciones Educativas [P/PFCE-2017-05MSU0010R-11] y al Instituto de Ciencia y Medicina Genómica.

### Referencias

1. J Mol Diagn 12(3): 283-291 (2010)
2. Pharmacogenet Genomics 20(4) 277-281 (2010)
3. Clin Pharmacol Ther, 102(4): 688-700 (2017)

## FRECUENCIA DE LA VARIANTE FUNCIONAL p.Val66Met DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO EN POBLACIÓN MESTIZO MEXICANA SANA Y EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Eva Guadalupe Palacios Serrato<sup>1\*</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>2</sup>, Marisol López López<sup>2</sup>, Nancy Monroy Jaramillo.<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

<sup>2</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

\*E-mail Responsable del trabajo: [evagpeps@gmail.mx](mailto:evagpeps@gmail.mx)

\*\*E-mail Responsable de la investigación: [nancy97@unam.mx](mailto:nancy97@unam.mx)

Palabras clave: *BDNF*, *esquizofrenia*, *variante genética*.

**Introducción.** El factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) participa en la regulación de la respuesta al estrés (1) y en la biología de los trastornos del estado de ánimo (2) y de la esquizofrenia (ESQ). Se han descrito niveles bajos de BDNF en algunas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas (3). La variante funcional p.Val66Met (c.196G>A) de *BDNF* se ha asociado con el curso de la ESQ, y con la respuesta al tratamiento terapéutico.

En este trabajo exploramos la frecuencia de dicha variante en controles y en pacientes con ESQ para determinar su relación con el curso de la enfermedad.

**Sujetos y Métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos se incluyeron 100 individuos control (CT), mestizos mexicanos (MM) de 18 a 74 años de edad (32±12; 50% mujeres), sin antecedentes de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos, y 100 pacientes (Px) MM con diagnóstico clínico de ESQ de 18 a 72 años de edad (34±12; 50% mujeres). La genotipificación de la variante p.Val66Met de *BDNF* se realizó con sonda TaqMan® por PCR en tiempo real, 5% de los resultados se validaron por PCR-RFLP con la enzima *NlaIII*. El análisis de los resultados se realizó mediante prueba exacta de Fischer y  $\chi^2$ .

**Resultados.** La variante p.Val66Met se presentó en 13% de los CT y 16% de los pacientes (Tabla 1). Las poblaciones estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Observamos una frecuencia elevada de la variante estudiada en CT MM ( $Val=0.865$ ;  $Met=0.135$ ) vs. población asiática ( $Val=0.512$ ;  $Met=0.488$ ) ( $p=0.0001$ ) según lo reportado (*Ensembl*, 4). La frecuencia de la variante no mostró diferencias significativas entre CT y Px en la muestra estudiada.

**Discusión.** La pérdida de función neuronal es característica de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas (5) y se encuentra regulada, entre otros genes por *BDNF*. La sustitución p.Val66Met implica una variante sin sentido que ocasiona bajos niveles del factor neurotrófico derivado de cerebro, lo que se ha asociado con ESQ. Los datos observados sugieren que no hay asociación entre la variante de *BDNF* y la enfermedad en la muestra analizada.

Las frecuencias alélicas de p.Val66Met mostraron diferencias interétnicas.

**Conclusiones.** La variante p.Val66Met de *BDNF* no mostró asociación con ESQ en la muestra estudiada. Deberá aumentarse el tamaño de la muestra para confirmar estos hallazgos y correlacionar con la clínica.

### Bibliografía.

- Berton, O., McClung, C. A., DiLeone, R. J., Krishnan, V., Renthall, W., Russo, S. J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 311: 864-868, 2006. [PubMed: 16469931]
- Chen, Z.Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., et al. Genetic variant BDNF (val66met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 314: 140-143, 2006. [PubMed: 17023662]
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269, 2003. [PubMed: 12553913]
- The Ensembl genome database project. (Actualizado julio 2018. Citado septiembre 2018) disponible en [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens)
- Notaras M., Hill R., & Van den Buisse. The *BDNF* gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Molecular Psychiatry* 20: 916-930. 2015

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de p.Val66Met de BDNF en controles MM y con ESQ (n=100).**

SNV	n	Px	Frecuencia genotípica (%)				G	Frecuencia alélica (%)			
			95%		95%			95%		95%	
			CI	CT	CI	CT		Px	CI	CT	CI
GG	2	0.69	0.59-	0.73	0.63-	0.84	0.79-	0.87	0.81-		
			0.78	0.81	0.89		0.90				
GA	23	0.29	0.20-	0.25	0.17-	A	0.11-	0.13	0.11-		
			0.39	0.35	0.21		0.21				
AA	75	0.02	0.01-	0.02	0.01-	A	0.16	0.11-	0.13		
			0.07	0.07	0.21		0.21				

n= número de sujetos. Equilibrio Hardy-Weinberg,  $p = 0.6704$   
OR= 0.8512 (prueba exacta de Fischer  $\alpha=0.05$ )

## CONTRIBUCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL PERFIL DE METABOLITOS ASOCIADOS CON EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Ocampo-Medina Elvira Zurisadai<sup>1,2\*</sup>, Vega-Badillo Joel<sup>1,2</sup>, León-Mimila Paola V<sup>1,2</sup>, Macías-Kauffer Luis R<sup>1</sup>, Villamil-Ramírez, Hugo<sup>1</sup>, Hernández-Pando Rogelio<sup>3</sup>, Vela-Amieva Marcela<sup>4</sup>, Ibarra-González Isabel<sup>4</sup>, Canizales-Quinteros Samuel<sup>1#</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, UNAM; <sup>2</sup>Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química – INMEGEN; <sup>3</sup>Departamento de Patología, INCMNSZ; <sup>4</sup>Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, INP. \*elvira.ocampo93@gmail.com, #cani@unam.mx

*Palabras clave: metabólica, aminoácidos, HGNA*

### Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una patología caracterizada por la acumulación de lípidos en más del 5% de los hepatocitos (1). La identificación de un perfil metabólico asociado con el HGNA podría contribuir a una mejor comprensión de los procesos bioquímicos participantes en su etiopatogenia. Dado que el metaboloma está regulado, en parte, por factores genéticos (2), identificar las variantes genéticas asociadas con los cambios en la concentración de metabolitos relacionados con el HGNA, podría brindar mayor información acerca de las redes biológicas participantes en el desarrollo y progresión del HGNA.

Por lo cual, el objetivo de este trabajo fue la determinación de metabolitos séricos asociados con el HGNA y la identificación de variantes genéticas asociadas con la concentración sérica de estos metabolitos.

### Material

Kit PerkinElmer NeoBase Non-derivatized MS/MS. Microarreglos Multi-Ethnic Genotyping Array (MEGA<sup>EX</sup>)

### Métodos

Se realizó metabolómica dirigida a 11 aminoácidos y 31 acilcarnitinas en sueros de 460 pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. El diagnóstico del HGNA se hizo por evaluación histológica en una biopsia hepática obtenida durante la cirugía. De la sangre total se extrajo DNA y se ingresó en microarreglos para el escrutinio del genoma completo.

### Resultados

La concentración sérica de los aminoácidos tirosina, alanina, prolina, metionina y fenilalanina se correlacionó positivamente con los grados histológicos de esteatosis, balonamiento y score de NAS, y únicamente alanina mostró correlación positiva con el grado de inflamación ( $p < 0.01$ ). Por su parte, las acilcarnitinas C3, C4, C5DC/C6OH y C8:1 correlacionaron positivamente con el grado de esteatosis; C5DC/C6OH y C8:1 correlacionaron también con el score de NAS y únicamente C8:1 se asoció con el grado de balonamiento ( $p < 0.05$ ). De estos metabolitos, la concentración sérica de tirosina, alanina, prolina, metionina, C3 y C8:1 fue significativamente mayor en los sujetos con NASH en comparación con los sujetos sin presencia de NASH.

Posteriormente, a través de un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) se buscó identificar las

variantes genéticas asociadas con la concentración sérica de los metabolitos que se hubieran relacionado con alguno de los rasgos histológicos del HGNA y/o que hubieran sido significativamente diferentes entre los individuos con NASH y sin NASH. Se identificaron 4 loci asociados con los niveles en circulación de prolina, C3, C4 y C5DC/C6OH con valores de  $p < 10^{-7}$  a nivel de genoma completo. De estos, los SNP líderes se localizaron en los genes *PRODH*, *ACADS*, y una región intergénica, asociados con mayores niveles de prolina ( $B=0.62$ ), C4 ( $B=0.2$ ) y C3 ( $B=0.18$ ), respectivamente, y el gen *TMEM92-AS1* asociado con menores niveles de C5DC/C6OH ( $B=-0.03$ ).

En seguida, se evaluó si existía una relación entre estos genes y los grados histológicos del HGNA. Solo el locus en *PRODH*, asociado con los niveles de prolina, se asoció positivamente con los grados de esteatosis ( $B=0.3$ ), inflamación ( $B=0.3$ ), balonamiento ( $B=0.2$ ) y el score de NAS ( $B=0.9$ ). De manera interesante, esta variante también se asoció con una mayor acumulación hepática de triglicéridos, colesterol total y colesterol libre. Finalmente, al hacer un análisis de riesgo para la presencia vs ausencia de NASH, las variantes en *PRODH* se relacionaron con un mayor riesgo de NASH (OR 3.31, IC95% 1.68-5.81,  $p=0.0003$ ).

### Discusión

El gen *PRODH* codifica para la enzima prolina deshidrogenasa (POX), encargada del primer paso del catabolismo de prolina. Estudios recientes (3) han sugerido la participación de POX en el metabolismo de lípidos, por lo que la presencia de variantes genéticas que impacten la funcionalidad de la enzima y, consecuentemente, modulen los niveles de prolina, podrían contribuir en la acumulación de lípidos y el consecuente desarrollo del HGNA.

### Conclusiones

Un análisis integrado de los factores metabólicos y genómicos, involucrados con el HGNA, provee información novedosa acerca de los procesos moleculares participantes en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

### Referencias

1. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, et al. 2005. *Hepatology*, 41:1313–1321.
2. Rhee EP, Ho JE, Che MH, Shen D, Larson MG, et al. 2013. *Cell Metabolism*, 18:130-143.
3. Barbato DL, Aquilano K, Baldelli S, Cannata SM, Bernardini S, et al. 2013. *Cell Death and Differentiation*, 21:113–122.

# ESTUDIO BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DE VARIANTES DE LOS GENES *GST-T1*, *GSTM1*, *GST-P1* Y *GCLC* EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS BAJO TRATAMIENTO CON CLOZAPINA.

Blanca Alejandra Motilla Frías<sup>1</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>2</sup>, Mireya Alcaraz Zubeldia<sup>3</sup>, Marisol López López<sup>2</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Depto. de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS). <sup>2</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, UAM, unidad Xochimilco. <sup>3</sup>Depto. de Neuroquímica, INNNMVS, CDMX, México. Correos: [alejandra94mf@gmail.com](mailto:alejandra94mf@gmail.com), [nancy97@unam.mx](mailto:nancy97@unam.mx)

Palabras clave: *Clozapina*, *Trastornos psicóticos*.

**Introducción.** El glutatión (GSH) es un tripéptido nucleófilo que inactiva fármacos electrófilos como la clozapina (CLZ) mediante reacciones de conjugación, catalizadas por las enzimas glutatión S-transferasas (GST) (1). Las GST son una súper familia de enzimas polimórficas que desintoxican al organismo de xenobióticos y compuestos endógenos. Los genotipos nulos, variantes funcionales de las GST y niveles bajos de GSH se han asociado con la presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) debido a CLZ ya que a pesar de que los pacientes lleguen a presentar muy buenos resultados en casos refractarios y en cuanto a riesgo de suicidio, se suelen presentar RAM de alto riesgo, como agranulocitosis. Asimismo, estas variantes se han asociado con riesgo de desarrollar trastornos psicóticos (TP) incluyendo esquizofrenia (ESQ), trastorno bipolar (TB) y trastorno esquizoafectivo (TE) (2, 3).

**Objetivo:** Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de variantes de las *GST*, analizar los niveles de GSH en plasma de pacientes con TP refractarios tratados con CLZ y determinar su asociación con la respuesta clínica, así como estimar su riesgo para el desarrollo de TP.

**Sujetos y métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos se incluyeron 45 pacientes con TP (64.44% ESQ, 11.11% TB y 24.44% TE) bajo tratamiento con CLZ (62.22% hombres) en un rango de edades de 14 a 73 años (35.22±12.06) y 45 controles sanos pareados por edad (18-71 años; 34.49±12.21) y género (62.22% hombres). La genotipificación de la variante *GSTP1* c.313A>G se realizó con QPCR, las variantes en número de copias (CNV) de *GSTM1* y *GSTT1* fue con MLPA. El número de repetidos GAG de *GCLC* se hizo por análisis de fragmentos y se cuantificaron los niveles de GSH plasmático por espectrofotometría de fluorescencia. Se estudiaron las mismas variantes y niveles de GSH en controles pareados por edad-género ( $p > 0.05$ ). Se compararon los resultados obtenidos en ambos grupos y su relación con la respuesta a CLZ en los pacientes, mediante el programa R para el análisis estadístico.

**Resultados.** No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de las variantes de *GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1* y *GCLC* entre casos y controles. Se observaron relaciones entre las variantes de riesgo y protección de los genes mencionados con la respuesta clínica de los pacientes, mejora/gravedad de la enfermedad tras el tratamiento con CLZ y aparición de RAM (Tabla 1). Los niveles de GSH

fueron significativamente menores en casos vs. controles (prueba de Wilcoxon,  $p = 2.16E-12^{***}$ ). Sin embargo, no se observó una correlación con la respuesta al tratamiento en los pacientes.

**Tabla 1. Asociaciones significativas entre las variantes estudiadas y respuesta clínica**

Variante	Característica clínica asociada
CNV de <i>GSTM1</i>	Mayor mejora a mayor CNV*
CNV de <i>GSTT1</i>	Mayor mejora a mayor CNV*
<i>GSTP1</i> c.313A>G	Mayor gravedad* con alelo G
CNV <i>GSTM1-GSTT1</i>	Menor mejora* con genotipos de riesgo
<i>GSTP1</i> c.313A>G	Mayor número de RAM asociadas al alelo G

\*Mejora/gravedad de la enfermedad evaluada con escala PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) en 29 ESQ.

**Discusión.** Nuestros resultados sugieren que la presencia de genotipos nulos para *GSTT1* o *GSTM1*; genotipos doble nulos para ambos genes, así como la variante *GSTP1* rs1695 y número de repetidos GAG en *GCLC* no se encuentran asociados con el desarrollo de TP en la muestra estudiada. Por otro lado, si existe una asociación con respecto a una mejora en la evolución del paciente.

El estrés oxidante descrito en los TP podría ser controlado por compuestos antioxidantes como el GSH (3). El GSH es considerado el mejor marcador de estrés oxidante, y los niveles bajos de GSH se presentan comúnmente en enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas. Tal es el caso del presente estudio, donde los pacientes mexicanos con TP presentaron una concentración plasmática menor de GSH al observado para las muestras de los controles, lo que sugiere que el GSH podría ser un biomarcador para el desarrollo de TP.

**Conclusiones.** Los pacientes con variantes de riesgo de *GSTT1*, *GSTM1*, y *GSTP1* se asociaron con un menor potencial de mejorar en pacientes con TP refractarios. Estos resultados deberán confirmarse a través de un incremento en el tamaño de muestra, que nos permita aplicar un análisis multivariado para explicarlos en un contexto biológico.

**Agradecimientos.** Fundación Armstrong por beca a BAMF.

**Bibliografía:** 1. Armstrong R 1991. Chem Res Toxicol 4(2):131-140. 2. Dragovic S et al. 2014. Toxicology Letters 224(2):272-281. 3. Bitanhirwe B & Woo T 2011 Neurosci Biobehav Rev 35(3): 878-893.

## ESTUDIO PILOTO SOBRE LA CONTRIBUCIÓN DE VARIANTES DE *COMT*, *PRODH* Y *DISC-1* EN LA COGNICIÓN DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Nancy Monroy Jaramillo,<sup>1</sup> Ingrid Fricke Galindo<sup>2</sup>, Blanca E. Pérez Aldana<sup>2</sup>, Susana González Arredondo<sup>3</sup>, David J. Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Elena Hernández Mondragón<sup>3</sup>, Carlos L. Aviña Cervantes<sup>4</sup>, Yaneth Rodríguez Agudelo<sup>3</sup>, Marisol López López.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). <sup>2</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Departamentos de Neuropsicología<sup>3</sup> y Neuropsiquiatría,<sup>4</sup> INNNMVS. CDMX, México. [nancy97@unam.mx](mailto:nancy97@unam.mx)

*Palabras clave:* esquizofrenia, cognición, MATRICS, *COMT*, *PRODH*, *DISC-1*.

**Introducción.** El déficit cognitivo es un síntoma cardinal de la esquizofrenia (ESQ), de difícil tratamiento y muy relevante en el pronóstico y capacidad funcional de los pacientes<sup>1</sup>. Las variantes de *COMT*, *PRODH* y *DISC-1* son factores de riesgo genético para ESQ y se han asociado individualmente con alteraciones de memoria, funciones ejecutivas y cognición social<sup>1-2</sup>. Se ha propuesto que la combinación de variantes en estos genes modificadores puede tener epítasis con efectos significativos en regiones cerebrales afectadas en la ESQ. en México no hay reportes de evaluación cognitiva-molecular en estos pacientes.

**Objetivos:** Identificar si existe asociación entre variantes funcionales de *COMT*, *PRODH* y *DISC-1* y algunos rasgos de funcionamiento cognitivo que nos permitan establecer endofenotipos de ESQ.

**Sujetos y métodos:** Siguiendo los lineamientos éticos internacionales, todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado (protocolo INNN 111/14). Se incluyeron 150 pacientes (PX) con ESQ y 150 controles (CT) mestizo-mexicanos (MM), a quienes se les realizó estudio de ancestría con el programa *Structure*. Las muestras incluidas en este estudio, fueron negativas para 11 variantes de número de copias (CNV) comúnmente asociadas con ESQ (*Sequenom MassArray assay* con tecnología MALDI-TOF) (Rodríguez-López et al. 2015), y para delección de 10 genes en la región cromosómica 22q11.2 mediante QPCR. Se genotiparon 7 variantes de *COMT*, 15 de *PRODH* y 3 de *DISC-1* en PX y CT pareados por edad y género. La metodología empleada para ello, incluyó *SNapShot*, PCR-RFLP, QPCR (STEP ONE, AB) y secuenciación de Sanger (AB3130).

Para el estudio piloto se analizó la asociación entre alelos, genotipos y haplotipos (programa *Haploview v4.2*) y el puntaje en los siete dominios cognitivos evaluados mediante la batería cognitiva consensuada MATRICS en un subgrupo de 44 pacientes y 42 controles. Las pruebas estadísticas se realizaron con el programa SPSS.

**Resultados y Discusión:** Las variantes que mostraron asociación con ESQ fueron: rs4680; p.Val158Met de

*COMT* (p=0.0006, OR= 2.80, IC<sub>95%</sub>= 1.54-5.09), rs16983466; p.Asp426Asn de *PRODH* (p=0.02, OR=1.58, IC<sub>95%</sub>=1.04-2.42) y rs821616; p.Ser704Cys (p=0.0198, OR=1.8, IC<sub>95%</sub>=1.68-1.92) de *DISC-1*. Así mismo, identificamos nuevos haplotipos de riesgo y protección en estos genes; sin embargo, al realizar el análisis multivariado de las puntuaciones de la batería neuropsicológica ninguno de los haplotipos persistió asociado. Nuestros resultados mostraron que la presencia de uno o varios alelos de riesgo de *COMT* y *PRODH* (rs16983466) en el subgrupo de 44 pacientes, se asocia con puntajes más bajos en la batería MATRICS (p<0.01). El análisis multivariado con ajuste por años de educación del paciente mostró que la variante rs6269 de *COMT* puede participar en la percepción y manejo de emociones en pacientes con ESQ. La combinación de los rs4680 y rs3788 se relacionó con menor puntaje en procesos de atención. La enzima catecol-o-metil transferasa se distribuye en corteza prefrontal. El alelo silvestre de rs4680 degrada las catecolaminas cuatro veces más rápido que el alelo de riesgo y se ha relacionado con variaciones en la eficiencia en tareas de atención, función de la que dependen otras capacidades cognitivas<sup>2</sup>.

**Conclusiones:** En este estudio, confirmamos que las variantes de *COMT*, *PRODH* y *DISC-1* se asocian con riesgo para desarrollo de ESQ. Las variantes rs6269, rs3788 y rs4680 de *COMT* se asociaron con alteraciones en pruebas que evalúan cognición social y memoria de trabajo en pacientes con ESQ, pero estos resultados deben confirmarse en la muestra ampliada. *COMT* y *PRODH* podrían ser marcadores de deterioro cognitivo y, por tanto, candidatos para intervenciones terapéuticas en pacientes con ESQ.

**Agradecimientos:** Proyecto CONACyT #233695.

### Bibliografía:

- Green M, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(10):620-31.
- Lattanzi AB, Buzzanca A, Frascarelli M, Di Fabio F. Genetic and clinical features of social cognition in 22q11.2 deletion syndrome. *J Neurosci Res.* 2018 Jul 13. doi: 10.1002/jnr.24265.



## IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES EN EL GEN *DYRK1B* ASOCIADOS AL SÍNDROME METABOLICO Y/O A SUS COMPONENTES EN LA POBLACIÓN MEXICANA.

Adriana Reséndiz-Rodríguez, Elvia Cristina Mendoza-Caamal, Francisco Barajas-Olmos, Humberto García-Ortiz, Isabel Cicerón-Arellano, Cecilia Contreras-Cubas, Federico Centeno-Cruz, Angélica Graciela Martínez-Hernández, Emilio Joaquín Córdova-Alarcón, Mirna Edith Morales-Marin, Miguel Cid-Soto, Juan Luis Jiménez-Ruiz, María Guadalupe Salas-Martínez, Yolanda Saldaña-Álvarez y Lorena Orozco.

Instituto Nacional de Medicina Genómica

aresendiz@inmegen.gob.mx

Palabras clave: Síndrome Metabólico, *DYRK1B*, asociación.

**Introducción:** En México, el síndrome metabólico (SMet) presenta una de las prevalencias más altas a nivel mundial (41.6%). Este síndrome tiene un origen multifactorial y en los últimos años, gracias al advenimiento de tecnología de nueva generación para el análisis genómico, se han esclarecido algunos de los factores genéticos involucrados en su desarrollo. Sin embargo, son muy pocas las variantes que se han asociado de manera independiente a más de dos componentes del SMet. Recientemente, estudios realizados en población iraní y caucásica documentaron por primera vez, una forma monogénica de SMet, donde el gen responsable es *DYRK1B*. La proteína *DYRK1B* tienen un papel principal en vías metabólicas que se encuentran alteradas en el SMet lo que hace necesario conocer si variantes en este gen se encuentran asociadas al desarrollo del SMet y/o a sus componentes en nuestra población.

**Material.** Se analizaron los exones del gen *DYRK1B* en una muestra de 968 pacientes que fueron previamente secuenciados mediante Sure-Select Human All Exon v2.0 (Illumina).

**Método.** Se realizó un estudio de asociación entre todas las variantes genéticas y el SMet y sus componentes mediante el programa PLINK y STATA. Posteriormente se seleccionó la variante con mayor significancia estadística y Frecuencia del Alelo Menor (FAM)>1% para su validación mediante sondas TaqMan en una muestra independiente de 678 indígenas mexicanos y su análisis “in silico”.

**Resultados.** Encontramos que 8 variantes se asociaron con diferentes componentes del síndrome. Cuatro variantes se asociaron con la elevación de glucosa en ayunas (rs373850179, rs146996483, rs377517922 y rs56077108). Además la variante rs56077108 también estuvo asociada al desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). Dos variantes se asociaron a la elevación de triglicéridos (19:40318989C/T y 19:40318314G/A) y dos variantes (rs112350522 y rs56110449) a obesidad central. De todas las variantes asociadas sólo la variante rs56077108 presentó una FAM>1%.

El análisis “in silico” de esta variante predijo que podría afectar el *splicing*. Finalmente, el análisis de la variante rs56077108 en una muestra independiente de 678 indígenas mostró una gran diversidad interétnica. La frecuencia mayor fue encontrada en los grupos Totonaco

(5.56%) y Náhuatl (4.42%), seguida por Otomí (2.14%), Maya (1.05%) y Tarahumara (0.57%). En los individuos Mayo, Yaqui, Seri, Mazateco y Mixteco se encontró que este polimorfismo es monomórfico. El análisis de asociación en esta población no fue estadísticamente significativo.

**Discusión:** De estos resultado, se destaca la presencia de la variante rs56077108 debido a que se encontró asociada a niveles de glucosa en ayunas con un beta de 18.41mg/dl (IC95%1.975-34.85) y a DT2 con un OR de 1.9 (IC95% 1.04-3.51), aunado a que presentó una FAM mayor al 1% (2.74%) y que al localizarse en la región que participa en el *splicing*, el análisis “in silico” mostró que podría modificar el metabolismo del mRNA, estos hallazgos sugieren que esta variante podría estar involucrada en el desarrollo de DT2. Por otro lado, su análisis en población indígena mostró una frecuencia alélica heterogenia e incluso en la mitad de los grupos analizados no estuvo presente, lo que redujo el tamaño de la muestra y lo que probablemente explique porque no replicó la asociación en esta población.

**Conclusiones:** Reportamos por primera vez la asociación de las variante rs56077108 del gen *DYRK1B* con el riesgo para desarrollar DT2 y glucosa elevada en ayunas en población mestiza y mostramos que en la población indígenas las frecuencias alélicas de esta variante presentan una gran diversidad étnica.

**Agradecimientos.** A todas las personas que participaron para que este proyecto fuera posible.

**Bibliografía:** Keramati AR, Fathzadeh M, Go G-W, Singh R, Choi M, Faramarzi S, et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in *DYRK1B*. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1909–19.

## **ITGAM CONFIERE SUSCEPTIBILIDAD EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PERO NO PARA ARTRITIS REUMATOIDE**

Daniel Cadena Sandoval<sup>1</sup>, Elda Barbosa Cobos<sup>2</sup>, Julián Ramírez Bello<sup>1</sup>

1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México (HJM). 2. Servicio de Reumatología, HJM.

[dan.cadena.san@gmail.com](mailto:dan.cadena.san@gmail.com)

[dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com)

*Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico. Artritis Reumatoide. Susceptibilidad.*

**Introducción.** Lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR) *-dos enfermedades autoinmunes (EA)-*, se caracterizan por la pérdida de tolerancia inmunológica hacia antígenos propios, y por una falla en la depuración de detritos celulares, LES afecta cualquier órgano o sistema, mientras, AR afecta a las articulaciones (1,2). Diversos estudios han determinado que el factor genético juega un papel importante en la aparición de ambas EA (3), de modo que algunos polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs) localizados en diversos genes que producen proteínas que regulan el sistema inmunológico han sido asociados con LES o AR (4). El gen integrina- $\alpha$ -M (*ITGAM*) codifica la cadena CD11b de una integrina específica de leucocitos (Mac-1 o alfa M beta 2), la cual modula adhesión y migración de leucocitos, así como la fagocitosis de células apoptóticas, y la limpieza de inmunocomplejos. Algunos SNPs, como por ejemplo el rs1143679 no sinónimo (R77H) ha sido asociado con LES en diversas poblaciones con un componente ancestral diferente al mexicano, en AR no se conoce su papel en casi ninguna población (3).

Por lo cual, el objetivo de este trabajo fue determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de cuatro SNPs de *ITGAM* en muestra de pacientes con LES, AR y controles para determinar si están asociados con ambas enfermedades.

**Material.** Se incluyeron 473 pacientes de AR, 387 de LES y 487 controles a los cuales se les tomó una muestra sanguínea para la extracción de DNA.

**Método.** La genotipificación se realizó mediante PCR en tiempo real con sondas TaqMan. El Equilibrio de Hardy-Weinberg, OR, IC 95% y el valor de *p* se evaluaron con el programa Finetti. Los haplotipos fueron evaluados por el programa Haploview 4.2.

**Resultados.** Los SNPs de *ITGAM* evaluados en este estudio mostraron diferencia estadísticamente significativa bajo los modelos dominante y

codominante, así como por haplotipos. Nuestros datos indican lo siguiente: Los alelos de los SNPs analizados mostraron una fuerte asociación alélica con susceptibilidad para LES (rs34572943, OR=1.8,  $p=7e^{-4}$ ; rs9888739, OR=1.8,  $p=4e^{-4}$ ; rs1143679, OR=1.6,  $p=5e^{-3}$ ; rs1143683, OR=1.8,  $p=7e^{-4}$ ). Estas mismas variantes de *ITGAM* no mostraron una asociación con AR (Información no mostrada).

**Discusión.** *ITGAM* codifica para la subunidad  $\alpha$  de la integrina  $\alpha$ M $\beta$ 2, la cual regula la activación, adhesión y migración de leucocitos, así como la fagocitosis de partículas recubiertas del complemento. El SNP no sinónimo R77H, localizado en el exón 3 de este gen lleva un cambio de arginina a histidina en el aminoácido 77, esta alteración modifica la conformación del dominio  $\alpha$ 1 de la proteína lo que afecta la capacidad de unión de la integrina a varios ligandos y reduce drásticamente la fagocitosis de las partículas recubiertas de complemento. Una reducida eliminación de complejos inmunes recubiertos con complemento predispone para LES. De esta manera, esta variante es un factor de riesgo para esta EA en población mexicana.

**Conclusión.** Nuestros resultados indican que los SNPs de *ITGAM* evaluados en este estudio contribuyen en la susceptibilidad de LES, no así para AR.

**Agradecimientos.** Este trabajo recibió financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). FOSISS:233107

### **Bibliografía.**

1. Shao WH and Cohen PL (2011) Arthritis Res Ther 13: 202.
2. Rodríguez-Elias AK, et al. (2016) Gac Med Mex 152: 194–203.
3. Y.H. Lee and S. Bae (2014) Rheumatol Int 35: 815–23.
4. Orozco G, et al. (2011) Ann Rheum Dis 70: 463–68.

## BANK1 Y BLK CONFIEREN PROTECCIÓN EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Isela Montufar-Robles<sup>1</sup>, Isidro Alemán Ávila<sup>1</sup>, Rosa Elda Barbosa Cobos<sup>2</sup>, Miguel Ángel Saavedra Salinas<sup>3</sup>, José M. Frago<sup>4</sup>, Guillermo Valencia Pacheco<sup>5</sup>, Fausto Sánchez Muñoz<sup>6</sup>, Julián Ramírez Bello<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México (HJM).

<sup>2</sup>Servicio de Reumatología, HJM. <sup>3</sup>Servicio de Reumatología, CMN "La Raza". <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología (INC). <sup>5</sup>Laboratorio de Hematología, Universidad de Yucatán.

<sup>6</sup>Departamento de Inmunología, INC. ([dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com)).

Palabras clave: BLK, BANK1, Lupus eritematoso sistémico

**Introducción:** *BLK* y *BANK1* han sido identificados a través de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y han sido asociados con lupus eritematoso sistémico (LES) en diferentes poblaciones Europeas y Asiáticas<sup>1,2</sup>. Mientras diversos estudios de asociación de gen candidato han replicado este hallazgo en dichas poblaciones<sup>3</sup>, en poblaciones Latino-Americanas estos genes no han sido evaluados en pacientes con LES. Debido a esto el objetivo de este trabajo fue determinar si los polimorfismos rs13277113A/G y rs2736340T/C de *BLK* y los polimorfismos no sinónimos rs10516487G/A (R61H) y rs3733197G/A (A383T) del *BANK1* están asociados con LES en una población Mexicana.

**Material:** Se incluyeron 487 sujetos control y 394 pacientes con LES.

**Métodos:** Se realizó extracción de DNA a partir de sangre total. Los polimorfismos fueron evaluados por discriminación alélica mediante sondas TaqMan. Los resultados obtenidos fueron analizados con los programas Finetti, Epidat 3.1 y Haploview 4.2.

**Resultados:** Los SNP rs2736340T/C y rs13277113A/G de *BLK* y R61H de *BANK1* se asociaron con protección para LES: T vs C; OR 0.63,  $p=0.00002$ ; A vs G; OR 0.65,  $p=0.00009$ ; y G vs A; OR 0.64,  $p=0.002$  respectivamente. El haplotipo CG de *BLK* mostró una asociación con LES: OR=0.62, y  $p=0.00001$ , mientras, el haplotipo AA de *BANK1* mostró un OR=0.57,  $p=0.001$ . El análisis de interacción entre genotipos de *BLK* y *BANK1* mostró una fuerte asociación entre R61H de *BANK1* y el rs2736340T/C de *BLK*: OR 0.54,  $p=0.00009$  (dato no mostrado).

**Discusión:** Nuestros datos indican los alelos rs13277113, y rs2736340 de *BLK* y rs10516487T de *BANK1* confieren protección para LES, sin embargo el SNP *BANK1* A353T no es un factor de riesgo para LES. Se mostraron interacciones genéticas entre rs2736340T/C de *BLK* y R61H de *BANK1* (datos no mostrados), y se

encontraron haplotipos que confieren riesgo para la enfermedad.

**Tabla 1. Frecuencias alélicas y genotípicas de los SNP de BLK**

SNP	Model	SLE		Controls	OR	95% CI	p*	pc**
		Genoty	n (%)	n (%)				
<i>BLK</i> *rs13277113	Codominant	AA	238 (60.4)	226 (46.4)				
		AG	130 (33.0)	215 (44.2)	0.57 (0.43 - 0.76)	0.0001	0.0004	
		GG	26 (6.6)	46 (9.4)	0.54 (0.32 - 0.90)	0.017	0.068	
	Allele	A	606 (76.9)	667 (68.5)				
		G	182 (23.1)	307 (31.5)	0.65 (0.53 - 0.81)	0.00009	0.00036	
	Dominant	AA	238 (60.4)	226 (46.4)				
		AG+GG	156 (39.6)	261 (53.6)	0.57 (0.43 - 0.74)	0.00004	0.00016	
	Recessive	AA+AG	368 (93.4)	441 (90.6)				
		GG	26 (6.6)	46 (9.4)	0.67 (0.41 - 1.12)	ns	ns	
	<i>BLK</i> *rs2736340	Codominant	TT	242 (61.4)	225 (46.2)			
TC			127 (32.2)	216 (44.4)	0.55 (0.41 - 0.73)	0.00003	0.00012	
		CC	25 (6.4)	46 (9.4)	0.51 (0.30 - 0.85)	0.009	0.036	
Allele		T	611 (77.5)	666 (68.4)				
		C	177 (22.5)	308 (31.6)	0.63 (0.51 - 0.78)	0.00002	0.00008	
Dominant		TT	242 (61.4)	225 (46.2)				
		TC+CC	152 (38.6)	262 (53.8)	0.54 (0.41 - 0.71)	6.7 X 10 <sup>-6</sup>	0.000027	
Recessive		TT+TC	369 (93.6)	441 (90.6)				
		CC	25 (6.4)	46 (9.4)	0.65 (0.39 - 1.08)	ns	ns	

\* $p<0.05$ , estadísticamente significativa. \*\* $pc$ : corrección por Bonferroni  
<sup>a</sup> $pc$ : 0.0001 OR: 0.68 Armitage's test, <sup>b</sup> $pc$ : 0.00002 OR: 0.65 Armitage's test

**Tabla 2. Análisis de haplotipos para los genes BLK y BANK1**

Haplotype	LES (%)	Control (%)	OR	95% CI	P*	pc**
<b>BLK</b>						
TA	76.9	68.4	1.54	1.24 - 1.90	7.7 x10 <sup>-5</sup>	3.0 x10 <sup>-5</sup>
CG	22.5	31.6	0.62	0.50 - 0.77	2.0 x10 <sup>-5</sup>	1.0 x10 <sup>-5</sup>
<b>BANK1</b>						
CG	77.2	75.4	1.1	0.89 - 1.38	0.38	0.77
TA	7.9	13.0	0.57	0.41 - 0.79	0.0005	0.0015
CA	12.1	8.7	1.43	1.05 - 1.95	0.02	0.073
TG	2.9	2.9	1.02	0.58 - 1.78	0.96	1.0

\* $p<0.05$ , estadísticamente significativa. \*\* $pc$ : corrección por 100,000 permutaciones.

**Conclusión:** *BLK* y *BANK1* están asociados con LES en pacientes mexicanos con LES. Nuestros datos indican que ambos genes pueden ser considerados como genes universales asociados con LES.

**Agradecimientos:** Parte de este trabajo recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). FOSISS: 233107.

**Bibliografía:** 1.Hom G, et al. 2008. N Engl J Med. 358 (9):900-9. 2. SLEGEN, et al. 2008. Nat Genet. (2):204-10. 3. Ge B, et al. 2009. Nat Genet. (11):1216-22.

## **BANK1 Y BLK ESTÁN ASOCIADOS CON ARTRITIS REUMATOIDE EN POBLACIÓN MEXICANA**

Isidro Alemán Ávila<sup>1</sup>, Isela Montufar Robles<sup>1</sup>, Daniel Cadena Sandoval<sup>1</sup>, Rosa Elda Barbosa Cobos<sup>2</sup>, Miguel Ángel Saavedra Salinas<sup>3</sup>, Julian Ramírez Bello<sup>1</sup>

1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México.  
2. Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México. 3. Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

[isidro\\_aleman@yahoo.com.mx](mailto:isidro_aleman@yahoo.com.mx)  
[dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com)

*Palabras clave: Artritis Reumatoide, BANK1, BLK.*

**Introducción.** Algunos estudios de asociación del genoma completo y de gen candidato han identificado diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de *BLK* asociados con artritis reumatoide (AR), mientras tanto, *BANK1* no ha sido identificado estar asociado con AR (1,2). *BANK1* y *BLK* codifican proteínas expresadas en células B, las cuales cuando son autoreactivas desempeñan un papel fundamental en autoinmunidad (2). Dos SNPs funcionales localizados en la región promotora de *BLK* (rs13277113A/G y rs2736340T/C) han sido identificados estar asociados con AR, mientras, dos SNPs no sinónimos en *BANK1*, los cuales llevan a un cambio de aminoácido (R61H y A383T) contribuyen con susceptibilidad para lupus eritematoso sistémico (otra EA) (3), sin embargo, su papel en AR no ha sido ampliamente evaluado.

De esta manera, el objetivo de este estudio fue evaluar si los SNPs rs13277113A/G y rs2736340T/C de *BLK* y los SNPs no sinónimos R61H y A383T de *BANK1* están asociados con AR en una muestra de pacientes mexicanos.

**Material.** Se incluyeron 470 pacientes con AR y 487 individuos sanos. Todos los casos y controles fueron mujeres con ancestría mexicana, mayores de 18 años.

**Métodos.** Con el DNA de cada caso-control se hizo la genotipificación de los SNPs (con sondas TaqMan y con PCR en tiempo real). El Equilibrio de Hardy-Weinberg (H-WE), OR, IC 95% y *p* fueron obtenidos con el programa Finetti. Los haplotipos y el desequilibrio de ligamiento se obtuvieron con el programa Haploview.

**Resultados.** Los genotipos de casos-contróles estuvieron en H-WE. El poder estadístico fue del 95%. Nosotros identificamos diferencias estadísticas en las frecuencias genotípicas y alélicas de los SNPs en casos y controles. De esta manera, los polimorfismos rs13277113A/G y rs2736340T/C de *BLK* mostraron una asociación con protección para

AR: OR=0.73, *p*=0.009 y OR=0.72, *p*=0.005, respectivamente. Resultados similares fueron identificados para R61H de *BANK1* OR=0.67, *p*=0.013, sin embargo, el SNP A383T no mostró asociación. El CG haplotipo (el cual lleva los alelos menores de ambos SNPs) de *BLK* se asoció con protección para AR: OR=0.72, *p*= 0.001, mientras el haplotipo AA, el cual lleva los alelos menores de los dos SNPs de *BANK1* también se asoció con protección para AR: OR=0.68, *p*=0.01. Una interacción entre *BLK* y *BANK1* mostró que el genotipo GG del SNP R61H de *BANK1* más el genotipo TC+CC de *BLK* rs2736340T/C una asociación con protección para AR: OR=0.60, *p*=0.002.

### **Discusión.**

Las células B autoreactivas juegan un papel fundamental en la fisiopatología de AR. *BLK* y *BANK1* son proteínas expresadas principalmente en este tipo celular. Estudios funcionales de los rs13277113A/G y rs2736340T/C de *BLK* y el R61H de *BANK1* indican que afectan la expresión génica y señalización en células B, respectivamente, por lo que identificar si estas variantes están asociadas en poblaciones diferentes a lo previamente reportado (En Europeos y Asiáticos) contribuirá en el entendimiento de la susceptibilidad o protección para AR en mexicanos.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio que muestra una asociación entre *BANK1* y AR, y uno de los pocos realizados que identifica una asociación con AR en una población Latino-Americana.

**Agradecimientos.** Este trabajo recibió financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). FOSISS: 233107

### **Bibliografía.**

1. Rodríguez Elías AK, et al. (2016). *Gac Med Mex* 152: 218-27.
2. Yang J, et al. (2018). *Arthritis Res Ther* 20: 9.
3. Génin E, et al. (2013). *PLoS One*. 8:e61044

## ANÁLISIS DE LA VARIANTE rs13306560 DEL GEN *MTHFR*, CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LA ENZIMA EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y FRECUENCIAS ALÉLICAS EN POBLACIÓN MEXICANA.

María Isabel Ramírez Sixtos<sup>1</sup>, Nathalí Fuentes García<sup>1</sup>, Carlos Palma Flores<sup>3</sup>, Miriam Pavelth Casillas Ávila<sup>5</sup>, Edgar Oswaldo Zamora González<sup>6</sup> María José Madera Herrera<sup>6</sup>, Coral-Vázquez Ramón Mauricio<sup>4</sup> Luz Berenice López Hernández<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Politécnico Nacional, <sup>2</sup>División de Investigación Biomédica, Subdirección de Enseñanza e Investigación CMN 20 de Noviembre ISSSTE, <sup>3</sup>Catedra CONACyT-Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ESM-IPN, <sup>4</sup>Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ESM-IPN, <sup>5</sup>Universidad Autónoma de Nayarit, <sup>6</sup>Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara.  
[lblhinviomedica@gmail.com](mailto:lblhinviomedica@gmail.com) Palabras clave: Depresión, rs13306560, *MTHFR*

### Introducción.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad en la que se presenta una pérdida de interés en casi todas las actividades. Puede presentar síntomas somáticos y cognitivos [1]. A nivel mundial afecta a 322 millones de personas y en México el 3.3% de la población lo ha padecido alguna vez en su vida [4]. Se ha visto que el gen codificante para la enzima metylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) está asociado al TDM, esta enzima se encuentra involucrada en el metabolismo del folato (cofactor esencial para la regulación de la homocisteína) [5]. En estudios in-vitro utilizando el gen reportero de luciferasa hemos encontrado que dicha variante compromete la actividad de la región promotora del gen *MTHFR*. Esto sugiere que en pacientes con la variante Rs13306560 podrían tener una reducción a nivel de transcrito y de proteína [6].

En este proyecto se pretende determinar si existe asociación de esta variante genética con el TDM, a través de la caracterización de la variante y la concentración de *MTHFR* y homocisteína en una muestra de población mexicana con TDM en comparación con la población control

### Material

Para la genotipificación de la variante rs13306560 se realizó PCR en tiempo real utilizando sondas Taqman en el equipo LightCycler, para las concentraciones de la enzima *MTHFR* y homocisteína se utilizó la técnica de ELISA.

### Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

Se utilizaron dos grupos de población mexicana, el grupo control, sin ningún diagnóstico psiquiátrico y un grupo de casos con TDM diagnosticado por un psiquiatra, hombres y mujeres que cumplieran con los criterios de mestizo mexicano.

Para determinar las frecuencias alélicas y genotípicas se realizó por conteo directo así como el equilibrio de Hardy-Weinberg mediante la prueba de  $\chi^2$ , para el análisis de asociación entre la variante rs13306560 y la depresión se realizó la razón de momios y se determinó

significancia estadística con un intervalo de confianza del 95% y una  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se utilizaron 317 muestras en total, 162 controles y 155 casos. Se encontró mayor frecuencia del alelo G, el alelo ancestral, en ambas poblaciones (control 96.9%, casos 97.4%), para el alelo A se encontró de 3.1%, para los controles y 2.6% para los casos, se obtuvo un valor de  $p=0.68$  con una RM de 1.21 y un intervalo de confianza del 95% (0.467-3.169).

Para corroborar este resultado y correlacionarlo con la concentración de *MTHFR* y Homocisteína (Hc), se realizó su cuantificación en suero de los casos y controles mediante la técnica de Elisa. Este procedimiento permite cuantificar en ng/ml la cantidad de *MTHFR* y Homocisteína. Con ello el análisis realizado determinó que los casos tienen una mediana de 105.85 (36.91 – 235.02) ng/ml, mientras que los controles tienen una mediana de 84.01 (19.18 – 293.94) ng/ml con una  $p$  de 0.745. Respecto a la concentración de Hc se encontró una mediana para los casos de 281.19 (105.80 - 538.69) ng/ml y para los controles 226.91 (108.02 – 496.45) ng/ml con una  $p$  de 0.969. Se estimaron también frecuencias alélicas en población general de mestizos de la CDMX y mestizos del Norte de Jalisco.

### Discusión

A diferencia de lo reportado en población mexicana, en donde el alelo A se le ha asociado con Hipertensión arterial en adultos, en este caso no se encontró asociación entre el TDM y la variante, sin diferencias significativas entre casos y controles para *MTHFR* y Homocisteína. Estos resultados podrían explicarse debido a que la población mexicana tiene un consumo de alimentos ricos en folato.

### Conclusiones

No existe asociación entre la variante rs13306560 del gen *MTHFR* y la depresión en población mexicana.

### Bibliografía

- Aliño, J.J.L.-I., M.V. Miyar, and A.P. Association, DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 2008: American Psychiatric Pub.
- Caraveo-Anduaga, J.J., et al., Morbilidad psiquiátrica en la ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. 2013.



## ASOCIACIÓN DEL SNP rs4680 DEL GEN *COMT* CON EL DESEMPEÑO MATEMÁTICO

M. de Lourdes Ramírez-Dueñas<sup>1</sup>, M. Esmeralda Matute<sup>1</sup>, Roberto P. Abreu-Mendoza<sup>1</sup>, Yaira Chamorro<sup>1</sup>, J. Alejandro Morales<sup>2</sup>, M. Teresa Romero-Gutierrez<sup>2</sup>, Adriana P. Mendizabal<sup>3</sup> y Jonathan Bernal-Ramírez<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara, <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Computacionales y

<sup>3</sup>Departamento de Farmacobiología, CUCEI Universidad de Guadalajara. México. Correo: [colibri@gmail.com](mailto:colibri@gmail.com)

**Introducción.** Algunos estudios realizados para determinar problemas con las habilidades matemáticas han detectado la participación de genes implicados en el neurodesarrollo. Uno de estos es el *COMT* y su polimorfismo Val158Met. Este SNP está implicado en la regulación de niveles de dopamina en el córtex prefrontal. En este trabajo presentamos los resultados del análisis de asociación en individuos de preparatoria y este SNP contra sus resultados de evaluación para la competencia matemática y las funciones ejecutivas.

**Material y métodos.** Después del consentimiento informado de los adolescentes y sus padres o tutores, para participar y la genotipificación, se conformaron tres grupos por el resultado en la subprueba de cálculo escrito del “Wide Range Achievement Test fourth edition” (WRAT4) (desempeño alto  $x=35.44$   $S=1.42$ ; medio  $x=26.37$   $S=2.45$  y bajo  $x=14.19$   $S=2.04$ ). Cumplieron los criterios de selección 39 estudiantes ( $80 \leq CI$ , prueba de lectura de la ENI mayor a 8, que no satisfagan los criterios para TDAH, no hayan reprobado algún grado escolar y sin historia neurológica). La genotipificación se realizó por discriminación alélica del SNP rs4680 del gen *COMT* con sondas TaqMan® (Cat #4362691) en una prueba de QPCR con el termociclador Rotor-Gene Q 5plex HRM a partir de DNA obtenido de sangre.

**Resultados.** La mayoría de los 39 sujetos fueron heterocigotos (41%), seguidos por los homocigotos Val (31%). El SNP rs4680 está en EHW en toda la población de estudio y en los tres grupos del WRAT4. El alelo Met es más frecuente en el grupo de alto desempeño (alto: 59%, medio 46%, bajo 35%), aunque no es significativamente diferente (alto/medio  $p=0.315$ ; bajo/medio  $p=0.446$ ; alto/bajo  $p=0.087$ ). Las diferencias en las distribuciones de los genotipos en estos tres grupos tampoco fueron significativas. La puntuación obtenida en el WRAT4 fue mayor ( $p=0.033$ ) en los homocigotos Met ( $\mu=32.27$ ) comparado contra los portadores de al menos un alelo Val ( $\mu=25.57$ ).

### Discusión.

Las variaciones en el gen *COMT*, en especial las relacionadas con los niveles de dopamina en el córtex prefrontal se han visto repetidamente asociadas con varios endofenotipos cognitivos (fMRI en áreas relacionadas con la inteligencia, desempeño ejecutivo

y desempeño académico), trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, psicosis) y trastornos del neurodesarrollo (TDAH). Los resultados predominantes de los estudios sugieren que el alelo Met se relaciona con un mejor desempeño en tareas de funciones ejecutivas. Solo dos estudios han explorado la asociación del rs4680 con las habilidades matemáticas, en niños de 8-12 años y adultos jóvenes de alrededor de 21 años, sus asociaciones son contradictorias. Nuestros resultados no muestran una asociación entre el alelo Met con el desempeño en las matemáticas, pero sugiere una tendencia a mayor frecuencia del alelo con el alto desempeño en el WRAT4. Se ha argumentado que el efecto cognitivo asociado a los niveles de dopamina en el cerebro es más visible antes de la edad adulta, como lo son nuestros estudiados, así consideramos que al ser una población pequeña limita nuestro poder estadístico para dilucidar con precisión la posible asociación.

### Conclusiones.

El estudio sugiere que el SNP rs4680 en el gen *COMT* está relacionado con el desempeño matemático.

### Agradecimientos.

Trabajo financiado por el proyecto CONACyT Fronteras de la Ciencia: 2015-1-783

### Bibliografía.

1. González-Giraldo Y, et al. *Neuropsychobiology*. 2014;70(3):152–7.
2. Chen J, et al. *Am J Hum Genet*. 2004;75(5):807–21.
3. Júlio-Costa A, et al. *Front Psychol*. 2013;4(AUG):1–10.
4. Júlio-costa A, et al. *Neurotransmitter*. 2015;2(1):1–8.
5. Yeh TK, et al. *Brain Cogn*. 2009;71(3):300–5.

## VARIANTES MITOCONDRIALES ASOCIADAS A RASGOS METABÓLICOS EN POBLACIÓN INDÍGENA MEXICANA

Angélica Martínez-Hernández<sup>1</sup>, Humberto García-Ortiz<sup>1</sup>, Marlen Flores-Huacuja<sup>1</sup>, Cecilia Contreras-Cubas<sup>1</sup>, Francisco Barajas-Olmos<sup>1</sup>, Lorena Orozco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunogenómica y enfermedades metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. [amartinez@inmegen.gob.mx](mailto:amartinez@inmegen.gob.mx)

*Palabras clave: DNA mitocondrial, amerindios mexicanos, enfermedades metabólicas*

**Introducción.** La mitocondria (Mit) es el principal organelo donde se lleva a cabo la producción de ATP por medio de la fosforilación oxidativa. Diversos estudios han mostrado que la Mit está involucrada en la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y en el metabolismo de la glucosa. Interesantemente el DNA mitocondrial (mtDNA), se hereda exclusivamente por vía materna y se ha observado que existen variantes en el mtDNA que contribuyen al desarrollo de diferentes enfermedades metabólicas (EMet), tales como: diabetes, hipertensión, obesidad, etc.

Debido a la elevada prevalencia de las EMet en nuestro país y a que la ancestría amerindia es un factor de riesgo para estas entidades, el objetivo de este trabajo fue identificar variantes mitocondriales propias de la población indígena mexicana que confieren riesgo a padecer EMet.

**Material y Métodos.** Se secuenció el mtDNA de 500 individuos indígenas pertenecientes de 57 grupos étnicos con la plataforma ION Torrent. La identificación de variantes se llevó a cabo con el software GATK v3.7. Los estudios de asociación fueron realizados con el programa PLINK ajustados por variables de confusión y corregidos por Bonferroni. Se consideró una significancia estadística cuando  $p < 0.05$ .

### Bibliografía.

1. Achilli A, Olivieri A, Pala A, Kashani BH, Carossa V., et al. 2011. Plos One. 6: e21029.
2. Chia-Wei L, Jin-Bor C, Mao-Meng T, Shao-Wen W, Tiao-Lai H, et al. 2012. Diabetes. 61:2642-2551.
3. Kwak SH. y Park SK. 2016. Role of mitochondrial DNA variation in the pathogenesis of diabetes mellitus. Front Biosci. 21:1151-1167.

**Resultados.** Se identificaron 917 variantes (888 SNP y 29 indels), de las cuales 327 son conocidas y 590 sin reporte previo. El estudio de asociación reveló 196 variantes asociadas significativamente a diferentes rasgos metabólicos. Las tres variantes con la mayor significancia estadística fueron replicadas en otra cohorte de 1056 individuos indígenas. Las variantes MT:16142, MT:16157 y MT:4824 fueron asociadas con niveles elevados de glucosa, circunferencia de cintura, índice de masa corporal, síndrome metabólico, obesidad e hipertensión. Particularmente, la variante MT:16142, que se localiza en la región D-loop hipervariable y en el origen de la replicación del DNA, podría afectar la expresión de los genes y el transporte de electrones, impactando en la producción de ATP, la cual es importante para la exocitosis de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas.

**Conclusión.** Hasta donde es de nuestro conocimiento, este es el primer estudio del análisis del genoma mitocondrial asociado a rasgos metabólicos en población mexicana, destacando la contribución de este genoma en el desarrollo a diferentes rasgos metabólicos y contribuyendo al conocimiento de la etiopatogenia de las EMet.

**Agradecimientos.** Proyecto financiado por el CONACyT: S008-2014-1-233970.

4. Tajima A, Hamaguchi K, Terao H, Oribe A, Perrotta VM, et al., 2004. J Hum Genet. 49:495-499.

**PAPEL DE LAS VARIANTES -2081G/A, ASP299GLY Y THR399IIE DEL GEN  
TLR4 CON SUSCEPTIBILIDAD Y GRAVEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Juan Carlos López Vázquez<sup>1</sup>, Julián Ramírez Bello<sup>2</sup>,

1. Laboratorio de Hematopatología, ENCB-IPN, j.c.l.v.1990@gmail.com, 2. Laboratorio de Investigación de Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México, dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com.

*Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, TLR4 (toll-like receptor 4)*

**Introducción.** Artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES) representan dos enfermedades autoinmunes (EA) complejas, sistémicas y crónicas. AR afecta el tejido conjuntivo de las articulaciones periféricas causando dolor e inflamación, un porcentaje importante de pacientes puede presentar manifestaciones extra-articulares<sup>1</sup>, mientras, LES es una EA que afecta los órganos, tejidos y las células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunes, causando daño a cualquier órgano o sistema. En ambas EA el componente genético alterado es el principal factor de riesgo. En años recientes se ha estudiado el papel de los TLRs en autoinmunidad y varios de sus polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) han mostrado cierta asociación con AR, sin embargo, los resultados no son claros<sup>2,3</sup> El objetivo del presente trabajo fue determinar si los SNPs -2081G/A, Asp299Gly y Thr399Iie en *TLR4* confieren riesgo para AR y LES.

**Material y Métodos.** En este estudio se incluyeron 550 individuos sanos (controles), 550 individuos con AR y 348 individuos con LES. Para la genotipificación se emplearon sondas TaqMan®, y el Termociclador CFX96 de Bio-Rad®. A todos los individuos se les tomó una muestra sanguínea y se aisló su DNA. Equilibrio de Hardy-Weinberg, OR, IC 95% y el valor de *p*, se evaluaron con los programas Finetti y Epidat

**Tabla 1. Análisis de asociación genética de SNPs en *TLR4* y AR**

TLR4 SNP	Control n (%)	AR n (%)	OR	IC 95%	P
-2081G/A	n: 550	n: 550			
GG	534 (97)	539 (98)	-	-	-
GA	16 (3)	11 (2)	-	-	-
AA	0 (0)	0 (0)	0.7	0.31 – 1.48	0.329
Alelos	1,100	1,100			
G	1,084 (99)	1,089 (99)			
A	16 (1)	11 (1)	0.7	0.28 – 1.68	0.333
Asp299Gly					
AA	528 (96)	526 (96)	-	-	-
AG	22 (4)	24 (4)	-	-	-
GG	0 (0)	0 (0)	1.1	0.61 – 1.98	0.763
Alelos	1,100	1,100			
A	1,078 (98)	1,076 (98)			
G	22 (2)	24 (2)	1.1	0.61 – 1.96	0.766
Thr399Iie					
CC	530 (96)	530 (96)	-	-	-
CT	20 (4)	20 (4)	-	-	-
TT	0 (0)	0 (0)	1.0	0.53 – 1.88	0.882
Alelos	1,100	1,100			
C	1,080 (98)	1,080 (98)			
T	20 (2)	20 (2)	1.0	0.54 – 1.87	1.000

**Tabla 2. Análisis de asociación genética de SNPs en *TLR4* y LES**

TLR4 SNP	Control n (%)	LES n (%)	OR	IC 95%	P
-2081G/A	n: 550	n: 348			
GG	534 (97)	341 (98)	-	-	-
GA	16 (3)	7 (2)	-	-	-
AA	0 (0)	0 (0)	0.7	0.28–1.68	0.407
Alelos	1,100	696			
G	1,084 (99)	689 (99)			
A	16 (1)	7 (1)	0.7	0.28–1.67	0.401
Asp299Gly					
AA	528 (96)	334 (96)	-	-	-
AG	22 (4)	14 (4)	-	-	-
GG	0 (0)	0 (0)	1.0	0.51 – 1.99	0.986
Alelos	1,100	696			
A	1,078 (98)	682 (98)			
G	22 (2)	14 (2)	1.0	0.51 – 1.97	0.986
Thr399Iie					
CC	530 (96)	338 (97)	-	-	-
CT	20 (4)	10 (3)	-	-	-
TT	0 (0)	0 (0)	0.8	0.36 – 1.69	0.535
Alelos	1,100	696			
C	1,080 (98)	686 (99)			
T	20 (2)	10 (1)	0.8	0.36 – 1.69	0.538

**Resultados.** Las variantes -2081G/A, Asp299Gly y Thr399Iie de *TLR4* mostraron frecuencias alélicas y genotípicas similares en casos y controles, y ninguna diferencia estadística fue identificada, motivo por el cual estas variantes no mostraron una asociación con susceptibilidad para AR y LES (Ver tabla 1 y 2). Ninguna variante se asoció con erosión de hueso en pacientes con AR o con nefritis lúpica (información no mostrada).

**Discusión.** *TLR4* es fundamental en la activación de la respuesta inmunológica innata, en inflamación y autoinmunidad. A pesar de que las variantes estudiadas en el presente estudio han sido relacionadas en enfermedades inflamatorias como asma, nefritis no lúpica y enfermedad de Crohn, entre otras<sup>4,5</sup>, en el presente estudio no se encontró relación en dos EA diferentes.

**Conclusiones.** Las variantes -2081G/A, Asp299Gly y Thr399Iie del gen *TLR4* no mostraron asociación con AR ni LES en una población del centro del país.

**Bibliografía.**

- García-Sevillano L. 2014. *An. Real Acad. Farm.* 80,1: 126-150.
- Joosten, L. A., Koenders, M. I., Smeets, R. L., Heuvelmans-Jacobs, M., Helsen, *et al.* 2003. *J. Immunol.* 171,11: 6145-6153.
- Abdollahi-Roodsaz, S., Joosten, L. A., Roelofs, M. F., Radstake, T. R., Matera, *et al.* 2007. *Arthritis Rheum.* 56,9: 2957-2967.
- Zhang, Q., Qian, F. H., Zhou, L. F., Wei, G. Z., Jin, G. F. *et al.* 2011. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 21,5: 370-377.
- Na, K. S., Kim, T. H., Rahman, P., Peddle, L., Choi, C. B. *et al.* 2008. *Rheumatol Int.* 28,7: 627-630.

## WINTERFACE V2.0: HERRAMIENTA PARA LA DETECCIÓN DE VARIANTES Y APOYO EN EL DIAGNÓSTICO GENÓMICO

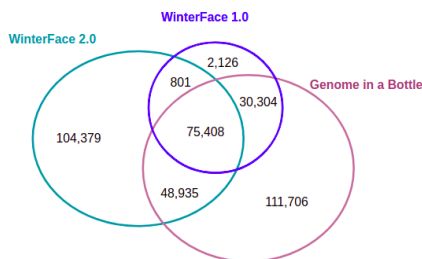
Mendoza-Monzoy Diana<sup>1</sup>, Lozano-González Karla<sup>1</sup>, Aguilar-Ordoñez Israel<sup>1</sup>, Larios-Serrato Violeta<sup>1</sup>, Perez-Villatoro Fernando<sup>1</sup>, Alaez-Verson Carmen<sup>2</sup>, Watanabe Ryosuke<sup>1</sup> Contacto: rwatanabe@wintermexico.com

1. Winter Genomics. WINTER, Ciudad de México. CP. 07300. 2. Laboratorio de Diagnóstico Genómico-INMEGEN, Ciudad de México. CP. 14610

**Palabras clave:** *Medicina personalizada, llamado de variantes, bioinformática.*

**Introducción.** La actual revolución genómica trajo consigo una gran cantidad de datos genéticos. La medicina personalizada se verá beneficiada del uso de estos datos, solo si se logra estandarizar y facilitar el acceso a las herramientas de análisis y exploración de

obtener las intersecciones de: SNPs e indeles WinterFace 2.0 vs WinterFace 1.0; WinterFace 2.0 y Genome in a Bottle WinterFace 1.0 y Genome in a Bottle. **Resultados.** 1) Mejoras de sensibilidad: La intersección con las variantes de referencia Genome In a Bottle fue del 52 % para WinterFace 2.0, mientras que para la versión 1.0 fue de 32 %.



datos genómicos. El impacto científico de establecer y seguir buenas prácticas bioinformáticas puede ser evaluado a través de la reproducibilidad de los resultados, la adopción de la herramienta por los pares, y la escalabilidad del volumen de datos procesados [1]. Nacido de la experiencia en consultoría de medicina genómica, reportamos la versión 2.0 de WinterFace, una herramienta de alta reproducibilidad, enfocada al apoyo para el diagnóstico genómico. Esta nueva versión integra mejoras bioinformáticas de velocidad de ejecución, y expansión de bases de datos clínicas para la anotación, principalmente ClinVar, OMIM, dbSNP, Variant Effect Predictor [2], etc. También, está en proceso de recalibración de sensibilidad y precisión, bajo la premisa de alcanzar los estándares de detección definidos por el consorcio Genome in a Bottle[3]. El desempeño del pipeline está orientado a la detección estandarizada de variantes cortas con fines clínicos y la plataforma hace ágil la interpretación de los resultados para los profesionales de la salud. Gracias a mejoras en la estructuración del software detrás de WinterFace, hemos mejorado los tiempos de ejecución, algo que es esencial para garantizar la escalabilidad de la herramienta.

**Material.** Se descargaron los datos fastq estándar (muestras DNA) de la muestra NA12878 del Coriell Institute. Se realizó el llamado de variantes con WinterFace 2.0, así como la versión anterior (1.0), y ambas se compararon con el reporte VCF oficial del proyecto Genome In a Bottle para la muestra NA12878. **Métodos.** A partir de las buenas prácticas reportadas por Broad Institute, se calibraron los parámetros de las herramientas que componen el pipeline WinterFace 1.0. También se implementó GATK 4.0 (reemplazando 3.8). Se corrieron múltiples ejecuciones del pipeline de llamado de variantes y se compararon los resultados en formato VCF para

Winterface Versión	Sensibilidad	Variantes detectadas
1.0	32%	76,209
2.0	52%	124,343

Tabla 1. Sensibilidad contra variantes de alta confianza del consorcio Genome In a Bottle

2) Tiempos de ejecución mejorados: WinterFace 2.0 fue capaz de analizar un exoma completo Coriell en 4.1 horas, mientras la versión 1.0 lo hizo en 6.7 horas.

Winterface Versión	Tiempos de ejecución (Preprocesamiento, Llamado de Variantes, y Anotación Funcional)
1.0	6.7 horas
2.0	4.1 horas

Tabla 2. Tiempos de Ejecución para Exoma Completo Coriell

**Conclusiones.** Las mejoras de estructuración de código, así como la implementación de algoritmos actualizados para el llamado de variantes, han mejorado la sensibilidad y velocidad de WinterFace 2.0 respecto a su primera versión. Nuestra herramienta continúa por el camino hacia la mayor precisión, velocidad y funcionalidad.

### Bibliografía.

- [1] Di Tommaso, Paolo, et al. "Nextflow enables reproducible computational workflows." *Nature biotechnology* 35.4 (2017): 316.
- [2] McLaren, W., Gil, L., Hunt, S. E., Riat, H. S., Ritchie, G. R., Thormann, A., ... & Cunningham, F. (2016). The ensembl variant effect predictor. *Genome biology*, 17(1), 122.
- [3] Cornish, A., & Guda, C. (2015). A comparison of variant calling pipelines using genome in a bottle as a reference. *BioMed research international*, 2015.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO Y CUIDADOS PALIATIVOS COMO UNA PROPUESTA BIOÉTICA PARA EL MANEJO DEL EMBARAZO CON FETOS CON ANEUPLOIDÍAS

Andrea Tortoriello Garza<sup>1</sup>, Antonio Paz Martínez<sup>1</sup>, Ricardo Meléndez Hernández<sup>1</sup>, Samuel Karchmer Krivitsky<sup>2</sup>, Dora Gilda Mayén Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética Aplicada, Hospital Ángeles Lomas, <sup>2</sup>CEPAM, Hospital Ángeles Lomas

[tortorielloandrea@gmail.com](mailto:tortorielloandrea@gmail.com)

*Palabras clave: asesoramiento genético, cuidados paliativos perinatales, trisomía*

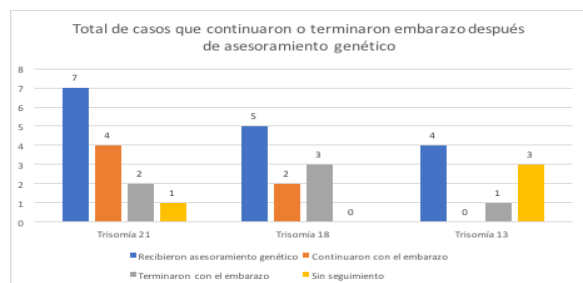
**Introducción.** El diagnóstico prenatal (DP) es un conjunto de técnicas y procedimientos que se emplean para conocer el estado de salud fetal<sup>1</sup>. En la actualidad, las técnicas de diagnóstico prenatal son más utilizadas por el mayor acceso a la información que puede tener la mujer embarazada en etapas tempranas del embarazo que llevan a la toma de decisiones acerca de continuar o terminar el embarazo.

El objetivo del trabajo fue describir los dilemas bioéticos que surgen a partir de la obtención del cariotipo como estudio confirmatorio de las trisomías 21, 18 y 13 en la etapa perinatal.

**Material y Métodos.** Se incluyeron todas las muestras que llegaron a la Unidad de Genética en las que se obtuvo un cariotipo con trisomía 21, 18 y 13 en el estudio citogenético prenatal entre el 1 de enero 2010 y el 31 de diciembre 2016.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 127 muestras que cumplieron con los criterios de inclusión, cuyo resultado fue trisomía 21 en 68 (53.5%), trisomía 18 en 43 (33.9%) y trisomía 13 en 16 (12.6%). La indicación para realizarse un estudio de diagnóstico invasivo en trisomía 21 y 18 respectivamente fue: marcadores ultrasonográficos sugestivos de cromosomopatía en 68 (57%) y en 43 (33.8%), edad materna avanzada en 15 (22%) y en 3 (6.9%), marcadores bioquímicos con alto riesgo en 11 (16.9%) y 1 (2.32%) y prueba de DNA fetal con riesgo alto en 4 (5.8%) y 1 (2.32%). En el caso de trisomía 13, la indicación de envío de muestra fue por pérdida fetal temprana en 9 (56.2%) casos.

**Figura 1. Total de casos que continuaron o terminaron el embarazo después de asesoramiento genético**



**Discusión.** Del total de embarazos detectados con fetos con trisomía 13, 18 y 21, únicamente fue posible confirmar que recibieron asesoramiento genético 16 pacientes (12.5%), si bien en todos los resultados escritos se agregó la leyenda “se sugiere asesoramiento genético”. En los 16 casos se incluyó información acerca de cuidados paliativos. De estos, 6 (4.72%) interrumpieron el embarazo, 6 (4.72%) continuaron el embarazo y en 4 (3.1%) se desconoce el seguimiento.

Se deberá determinar desde un principio quién es realmente el paciente que se somete a un diagnóstico prenatal: ¿es la persona por nacer?, ¿la madre?, ¿ambos padres o la sociedad quien se verá beneficiada por el diagnóstico prenatal? Si el paciente es la persona por nacer, realizar pruebas de diagnóstico prenatal será éticamente correcto si el fin con que el que se hace - conocer el estado de salud para anticipar situaciones- es correcto. Hay controversias cuando se utilizan las pruebas con el fin de decidir si el paciente vive o no de acuerdo a la enfermedad o condición clínica que presenta.

**Conclusión.** La decisión que prevalece hoy en día es terminar el embarazo ante el diagnóstico de las trisomías 21, 18 y 13. El DP puede llegar a priorizar el derecho de autonomía de los padres a decidir sobre la vida del futuro neonato. Los cuidados paliativos perinatales son fundamentales en todas las pacientes a las que se les da un diagnóstico prenatal desfavorable, se deben ofrecer en el momento del diagnóstico, independientemente de cuál sea su decisión final.

**Agradecimientos.** A todos mis amigos de la Unidad de Genética y en especial a la Dra. Mayén por el apoyo en esta investigación y publicación del trabajo.

**Bibliografía.** 1. De Jong A, Maya I, M.M van Lith J. Prenatal Screening: Current Practice, New Developments, Ethical Challenges. Bioethics. 2014



# INTEGRACIÓN DE UNA RED INTERDISCIPLINARIA E INTERINSTITUCIONAL PARA ELEVAR LA CALIDAD EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR EN MÉXICO A TRAVÉS DE LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA: UN ESTUDIO PILOTO

Edgar Oswaldo Zamora González<sup>4</sup>, María Isabel Ramírez Sixtos<sup>1</sup>, Nathalí Fuentes García<sup>1</sup>, Carlos Palma Flores<sup>2</sup>, Miriam Pavelth Casillas Ávila<sup>3</sup>, María José Madera Herrera<sup>4</sup>, Luz Berenice López Hernández<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Politécnico Nacional, División de Investigación Biomédica, Subdirección de Enseñanza e Investigación CMN 20 de Noviembre, <sup>2</sup>Catedra CONACyT-Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina-IPN, <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Nayarit, <sup>4</sup>Centro Universitario del Norte Universidad de Guadalajara, División de Investigación Biomédica, Subdirección de Enseñanza e Investigación CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

[lblhinvbiomedica@gmail.com](mailto:lblhinvbiomedica@gmail.com)

## Introducción.

Las distrofias musculares son un conjunto de enfermedades de origen genético que provocan discapacidad y reducen la calidad y expectativa de quienes la padecen. La Distrofia Muscular Duchenne (DMD), es la más frecuente y una de las más severas, afecta alrededor de 1/3000-3500 varones nacidos vivos. Los síntomas comienzan principalmente en la infancia y los niños pierden la capacidad de caminar alrededor de los 9 años. Los niños con DMD, quedan confinados a la silla de ruedas en edad escolar. La esperanza de vida para estos pacientes, cambió de 14 años en 1960 a 25.3 años en el 2002 y actualmente es de 39 años gracias al diagnóstico temprano y al manejo multidisciplinario. Sin embargo esta situación es privativa de los países desarrollados, por lo que en México los pacientes viven aproximadamente 11-20 años menos que las cifras antes mencionadas. Las asociaciones civiles, han sido parte fundamental en el apoyo a la investigación sobre esta enfermedad en diferentes países; Esto representa un ejemplo para otros países. En México, son estas asociaciones quienes absorben casi el costo total del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, dificultando la cobertura de todos los pacientes. Por lo que la mayoría los derechohabientes de las diversas instituciones (IMSS, ISSSTE y SSA) que padecen distrofia muscular, no cuentan con diagnóstico apropiado, tratamiento oportuno y atención de calidad. Esto se agrava por el desconocimiento de esta enfermedad por parte de los profesionales de la salud adscritos a las instituciones antes mencionadas, que han concluido en muchos casos en iatrogenia y muerte, con las respectivas implicaciones legales para el trabajador y las instituciones.

Por lo que el objetivo del presente trabajo es realizar la transferencia de procesos, sistemas y técnicas, que coadyuven en brindar una mejor atención a los pacientes con Distrofia Muscular en el C.M.N., 20 de Noviembre y evaluar.

## Material

Se diseñaron herramientas para la construcción de un marco conceptual y operacional que consiste en el

desarrollar insumos que permitan capacitar al personal y evaluar los recursos e infraestructura con la que cuenta la institución.

## Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE durante en el que se formó un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud, que trabajo como unidad en los servicios, procesos y el manejo de los pacientes, además se realizó un inventario de la infraestructura de la institución y se estimó el costo del diagnóstico y tratamiento de la población de pacientes con esta enfermedad del centro de salud cede Jalisco y de tres estados de la republica provenientes de asociaciones civiles. Se evaluó el porcentaje de diagnóstico definitivo de la enfermedad como indicador.

## Resultados

Se logró una cobertura de entre el 70-90% del total de pacientes en tres estados de la república. Además de que se aumentó el porcentaje del diagnóstico definitivo en los pacientes del ISSSTE Jalisco de 47 a 68%. Así mismo se logró mejorar la toma de decisión reproductiva en pacientes portadoras debido al aumento del diagnóstico de portadoras y el acceso a tratamientos con glucocorticoides y terapia física a pacientes con diagnóstico definitivo.

## Discusión

La estrategia planteada permito mejorar el servicio de diagnósticos, atención y tratamiento, además de formar recursos humanos altamente capacitados en técnicas moleculares de vanguardia que permiten la detección de pacientes y portadoras

Sin embargo no se logra una cobertura total debido a la falta de una penetración total en la difusión y las limitaciones en los recursos.

## Conclusiones

Nuestro grupo de trabajo, ha mostrado que esta situación puede aminorarse a través de la colaboración entre diversas instancias, control, planeación y transferencia tecnológica.

## DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN INSTRUMENTO DE MEDICIÓN PARA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY

Adriana Ochoa Morales, Tania Hernández Mojica, Francisco Paz Rodríguez, Mireya Chávez Oliveros, Cielo Muñoz Olvera, Juana Inés Navarrete Martínez, Luis F. Pineda Galindo, Roberto Sandoval Pacheco, Luis Eduardo Morales Buenrostro, Alejandro Aguilar Pedro, Claudia Cossío Mandujano, Karen Dublan García, Luis Eduardo Figuera Villanueva, Francisco J. Marín Gutiérrez, Juan Carlos Pérez García, Juan Manuel Romero Trejo, Yolanda Sánchez Jiménez, Yuritzi Santillán Hernández, Guillermo Valadez Juvera, Adriana Valdés Barrena Adriana, L. Olivia Vales Hidalgo, Ericka Vargas Quevedo, Camacho Molina Alejandra

1. Departamento de Genética, INNN. 2. Departamento de Neuropsicología, INNN. 3. Departamento de Nefrología, HGZ No. 8, IMSS. 4. Departamento de Genética, Hospital PEMEX Sur. 5. Departamento de Neuropediatría, Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, SEDENA. 6. Departamento de Pediatría, Hospital para el Niño Poblano. 7. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán. 8. Departamento de Nefrología Pediátrica, IMSS Durango. 9. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. 10. Departamento de Medicina Interna, IMSS SLP. 11. Departamento de Neurología, Hospital Christus Muguerza. 12. Departamento de Medicina Interna, CMN La Raza, IMSS. 13. Departamento de Cardiología, UMAE Cd. Obregón, IMSS. 14. Departamento de Neurootología, INNN. 15. Departamento de Genética, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. 16. Departamento de Nefrología, UMAE Cd. Obregón, IMSS. 17. Departamento de Neurooftalmología, INNN. 18. Departamento de Medicina Interna Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correo electrónico: ochoa2205@yahoo.com.mx

*Palabras clave: Enfermedad de Fabry, Instrumento de medición, calidad de vida.*

### **Introducción:**

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad de depósito lisosomal transmitida por herencia ligada al X, que repercute clínicamente a nivel multisistémico, disminuyendo significativamente la calidad de vida (CV) de las personas que la padecen. A pesar de ello, y a diferencia de otras enfermedades incapacitantes, no existe un instrumento específico para medir su CV, probablemente produciendo un sesgo en el abordaje y seguimiento.

### **Objetivo:**

Diseñar, validar e implementar un cuestionario de CV específico para pacientes con EF.

### **Material y Métodos:**

Tras una revisión sistemática de la literatura, se realizaron entrevistas cognitivas y un grupo focal en 5 pacientes con EF. Con base en la información obtenida, se construyó un primer borrador del instrumento, el cual fue expuesto a un grupo interdisciplinario de expertos en EF para perfeccionarlo. Se seleccionaron ítems por medio de la kappa de Cohen para acuerdo entre observadores, conservando aquellas con un valor  $>0.7$ . Con

los ítems conservados, se formaron dominios para su análisis.

### **Resultados:**

Las principales molestias referidas fueron acroparestesias, dolor abdominal y articular, fatiga y falta de difusión y conciencia de la enfermedad. Se seleccionaron preguntas de cuestionarios preexistentes y se crearon ítems originales para explorar aspectos particulares de la EF. El primer borrador constó de 138 preguntas de opción múltiple, conservándose 70, se clasificaron en 5 dominios. Se incluyó también el cuestionario SF-36 para la validación del instrumento.

### **Discusión y Conclusiones:**

A través de la revisión de la literatura y entrevistas, se creó un instrumento de medición de calidad de vida autoaplicable para exploración y monitorización del bienestar de pacientes con EF y su respuesta a intervenciones terapéuticas. Hasta el momento el cuestionario ha sido aplicado a 25 pacientes, mostrando una adecuada aceptación. Se espera continuar con el proceso de validación próximamente, así como extender el alcance de este instrumento a otros países hispanohablantes.

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN NACIDOS VIVOS Y MUERTES FETALES DE LA CIUDAD DE MÉXICO, 2008-2015

Sonia Canún-Serrano <sup>1</sup>, Javier Valdés-Hernández <sup>2</sup>, Aldelmo Eloy Reyes-Pablo <sup>3</sup>, Eduardo Navarrete-Hernández <sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Jubilada del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y UNAM. Ciudad de México, México.  
<sup>2</sup> Hospital Nacional Homeopático, Ciudad de México, México. <sup>3</sup> División de Gineco-obstetricia del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Ciudad de México, México, <sup>4</sup> Jubilado del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

*Palabras clave: malformaciones congénitas,*

**Introducción.** La prevalencia de malformaciones de malformaciones congénitas (MC) al nacimiento en México durante el período 2009-2010 fue de 73.9/10 000 recién nacidos (RN), únicamente para la Ciudad de México (CDMX) fue de 118.4 ocupando el 4º lugar de las 32 entidades federativas del país.<sup>1</sup>

**Objetivo.** Analizar la prevalencia de MC al nacimiento en la CDMX: 2008-2015.

**Material y métodos.** Es un estudio descriptivo de las bases de datos poblacionales de certificados de nacidos vivos y muertes fetales.<sup>2-3</sup> Se calcularon porcentajes y tasas de prevalencia por delegaciones políticas y causas de la Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión.<sup>4</sup>

**Resultados.** Se obtuvo una base de datos de 1 051 781 RN. La prevalencia global de MC en el periodo fue de 127.2/10 000 RN, con incremento del 17.8%.

Las MC de mayor prevalencia fueron las del Sistema Osteomuscular, las del Ojo, Oído, de la Cara y Cuello y de los Órganos genitales; en estos tres grupos se concentraron el 81.5% de las causas de MC.

Por causas específicas de MC las delegaciones con valores superiores a la tasa total de la CDMX son Anencefalia: Xochimilco 191.7% y Coyoacán 83.3%; Espina Bífida: Iztacalco 75.0% y Azcapotzalco 66.7%; Microcefalia: Azcapotzalco 100.0%, Iztapalapa 100.0% y Miguel Hidalgo 233.3%; Hidrocefalo congénito: Iztapalapa 68.0% y Xochimilco 44.0%; Labio hendido con o sin

paladar hendido: Xochimilco 24.0% y Cuajimalpa de Morelos 20.0%; Fisura del paladar: Coyoacán 107.7% y Álvaro Obregón 84.6%; Polidactilia: Benito Juárez 44.6% y Tláhuac 26.8% y Síndrome de Down: Benito Juárez 72.3% y Azcapotzalco 38.3%.

**Discusión.** El uso de bases de datos censales permite elaborar estudios epidemiológicos, así como establecer sistemas de vigilancia epidemiológica a nivel nacional, estatal y municipal.

**Conclusiones.** La prevalencia de MC al nacimiento en la CDMX presentó un incremento del 17.8% de 2008-2011 a 2012-2015, que se concentra en las delegaciones que se ubican al sur de la ciudad.

### **Bibliografía.**

1. Navarrete-Hernández E, Canún-Serrano S, Reyes-Pablo AE, Sierra-Romero M del C, Valdés-Hernández J. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010 Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(6):499-505.
2. Nacimientos vivos ocurridos. (Consultado el 15 de Marzo de 2017). [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc\\_nacimientos\\_gobmx.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc_nacimientos_gobmx.html)
3. Muertes fetales (Fecha de consulta 15/03/2017). [http://www.inegi.org.mx/est/lista\\_cubos/consulta.aspx?p=adm&c=3](http://www.inegi.org.mx/est/lista_cubos/consulta.aspx?p=adm&c=3)
4. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, decima revisión, volumen 1, OPS/OMS, 1975; 753-803

## ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DEL GEN *HSD17B13* CON LOS NIVELES DE ENZIMAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO EN NIÑOS Y ADULTOS

Roberto Nieto Guerra, Luis Macías, Samuel Canizales  
 Facultad de Química, UNAM, Instituto Nacional de Medicina Genómica, [qfbeto@hotmail.com](mailto:qfbeto@hotmail.com),  
[cani@unam.mx](mailto:cani@unam.mx)

**Introducción.** El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la enfermedad hepática crónica más común en el mundo, presentado una mayor prevalencia en la población mexicana (1). Los niveles elevados de alanina transaminasa (ALT) se han asociado con HGNA y pueden considerarse como un marcador subrogado de las lesiones hepáticas (2). Aunque la heredabilidad de variación de los niveles de ALT es alta (hasta 60%), aún son pocos los genes que se han asociado de manera consistente con esta enzima de funcionamiento hepático(3). Al respecto, un estudio reciente de asociación del genoma completo identificó una variante de inserción en el exón 6 (SNP rs72613567, Alelo funcional A), la cual afecta el corte y empalme del gen *HSD17B13* (17- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 13), produciendo una proteína trunca implicada en el movimiento de lípidos en el retículo endoplásmico (3). De manera interesante, el SNP rs72613567 del gen *HSD17B13* se asoció con niveles menores de ALT y con protección contra el desarrollo de HGNA y complicaciones más severas como cirrosis hepática(4). Dado que el riesgo de HGNA inicia desde la infancia, principalmente en niños con obesidad, y aumenta la severidad en la edad adulta, en este estudio se plantea evaluar la asociación de la variante funcional rs72613567 del gen *HSD17B13* con los niveles de ALT en niños y adultos; así como con la presencia de HGNA en sujetos con obesidad mórbida.

**Material.** Se incluyeron 2 poblaciones de sujetos no emparentados de la CDMX. El grupo de adultos se conformó por 1681 sujetos mayores de 18 años, de los cuales 1194 fueron obesos ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y 487 sujetos normopeso ( $IMC < 25$  kg/m<sup>2</sup>). La población infantil incluyó 1289 niños con edades entre 6-12 años, de los cuales 591 fueron obesos (percentil del  $IMC \geq 95$ ) y 698 niños normopeso ( $IMC < 25$ ). Se consideraron niveles elevados de ALT cuando éstos fueron  $> 35$  UI/L. La presencia de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica se definió mediante histología en biopsia hepática.

**Métodos.** La variante rs72613567 se obtuvo como parte del microarreglo MEGA (Illumina). Los análisis de asociación se realizaron mediante regresión lineal o logística múltiple ajustando por edad, sexo, IMC y mezcla étnica.

**Resultados.** La frecuencia del del gen *HSD17B13* fue significativamente menor en la población mexicana comparada con población de origen europeo (8.5% vs. 26%, respectivamente;  $P < 0.05$ ). En la población infantil, el alelo funcional A no presentó asociación con los niveles de ALT en la muestra total, ni estratificando por estado nutricional ( $P > 0.05$ ). En contraste, la población adulta con el alelo funcional A presentó niveles menores de ALT que los sujetos sin este alelo ( $26.6 \pm 14.0$  vs.  $30.3 \pm 23.5$  U/L,  $P = 0.03$ ). De manera interesante, este efecto sólo se observó en los adultos con obesidad ( $P = 0.002$ ). Sin embargo, el alelo funcional A no se asoció con la esteatosis hepática ni con la progresión a esteatohepatitis en biopsias de sujetos con obesidad mórbida ( $P > 0.05$ ).

**Discusión.** La falta de asociación de la variante funcional del gen *HSD17B13* con los niveles de ALT en la infancia y con la acumulación de grasa hepática en los adultos, sugiere un efecto protector de esta variante solo en etapas crónicas y más severas del HGNA, lo cual es consistente con los niveles menores de ALT observados solo en adultos con obesidad portadores la variante funcional.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio evaluando la participación del gen *HSD17B13* en la modulación de los niveles de ALT en la infancia y en demostrar, que el efecto protector es evidenciable solo presencia de obesidad.

**Agradecimientos.** CONACyT PEI 222046.

### Bibliografía.

1. Flores Y, Yee HF, Leng M, Bastani R, Escarce J, Salmerón J, Morales L. 2008. 1999–2004. Am J Gastroenterol 103:2231–2238.
2. L. Adams, A. Fedelstien. 2011. Journal Digestive Diseases, 12;10-12.
3. Horiguchi Y, et al. 2008. Biochemical and Biophysical Research Communications. vol:370, 235-238.
4. N.S. Abul, et al, X. Cheng, A.H. Li, Y. Xin, C. Schurmann, P. Stevis, Y. Liu. 2018. The New England, 378(12):1096-1106.

# INCIDENCIA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y OTROS TRASTORNOS DETECTADOS POR UN PROGRAMA DE TAMIZ METABÓLICO NEONATAL AMPLIADO EN UNA POBLACIÓN DE 200,000 RECIÉN NACIDOS MEXICANOS

Consuelo Cantú-Reyna<sup>1,2</sup>, Pamela Patricia Flores Scheufler<sup>2</sup>, Héctor Cruz-Camino<sup>1,3</sup>, René Gómez-Gutiérrez<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Genomi-k S.A.P.I. de C.V., Monterrey, Nuevo León, México

<sup>2</sup>Tecnologico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>3</sup>Tecnologico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Monterrey, Nuevo León, México

Correo Responsable: [cocantu@genomi-k.com](mailto:cocantu@genomi-k.com)

*Palabras clave:* errores innatos del metabolismo, incidencia, tamiz metabólico neonatal

**Introducción.** El tamiz metabólico neonatal ampliado (TMNA) es una herramienta fundamental para la detección de los errores innatos del metabolismo (EIM) y otros trastornos. Los EIM han sido descritos como enfermedades raras de manera individual, pero de manera colectiva cobran relevancia. La variabilidad en las estadísticas internacionales se debe a múltiples factores como diferentes metodologías de laboratorio, cobertura subóptima, falta de uniformidad en los TMNA realizados, entre otros. El objetivo del trabajo fue realizar una revisión de los reportes de TMNA de un programa de tamizaje con cobertura nacional –sin ser una muestra probabilística– con el fin de calcular la incidencia de EIM y otros trastornos dentro del programa.

**Material.** Se utilizaron 200,300 reportes de recién nacidos (RN) con TMNA llevado a cabo dentro del programa de Genomi-k comprendidos en el periodo del 1 de enero del 2008 al 31 de enero del 2018, donde se mantuvo confidencialidad de los datos sensibles de dichos RN.

**Métodos.** Para el análisis de los 200,300 reportes, se llevó a cabo inicialmente exclusión y eliminación de algunos reportes. Se analizaron 199,065 de reportes de TMNA que abarcaron 69 patologías base; 62,584 de ellos incluyeron además la búsqueda de SCID y, a su vez, 56,979 buscaron 6 enfermedades por depósito lisosomal. El análisis consistió en estadística descriptiva y su comparación con la literatura mundial.

**Resultados.** Se encontró una incidencia global de 79.4 RN y 101.6 heterocigotos por cada 10,000 RN tamizados (63% para Hb S). Los estados con mayor incidencia fueron Nuevo León, Veracruz y Tabasco. Las 5 patologías más frecuentes correspondieron al 93% de los resultados positivos y fueron: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), tirosinemia neonatal transitoria (TNT), hipotiroidismo congénito (CH), enfermedad de Pompe y enfermedad de Fabry.

**Discusión.** En el presente estudio se obtuvo una incidencia global de 79.4 casos confirmados por cada 10,000 TMNA realizados. Esta cifra sobrepasa los estudios previamente reportados por más del 100%.

Debido a la variabilidad mencionada, la comparación de nuestro estudio con las investigaciones previas se segmentó en aquellas patologías o grupos de patologías comparables y detectadas a través de la misma metodología. Esto se plasmó en la Tabla 1 para los EIM y en la Tabla 2 para otros trastornos.

**Tabla 1. Incidencia reportada en otros estudios de investigación para EIM en comparación con el presente.**

Trastorno	AA (+TNT)	AG	AO	BIOT	LSD	Total EIM (+TNT)
Presente estudio	0.8 (29.6)	0.2	0.5	0.7	5.3	7.5 (36.3)
EUA (1)	0.9	1.3	0.9	0.4	-	3.5
México (2)	2 (16)	0	2	1	-	5 (19)
Reino Unido (3)	3.2	0.8	1.3	-	0.6	5.9
Arabia Saudita (4)	3	1.1	2.3	0.2	1.6	8.2

**Tabla 2. Incidencia reportada en otros estudios de investigación para diversos trastornos en comparación con el presente.**

Trastorno	CAH	CH	Hb	G6PD	GALT	CF	SCID	Total
Presente estudio	1.6	5.8	0.3	33.2	0.6	1.3	0.3	43.1
EUA (1)	0.6	5.9	4.3	-	0.7	2	-	13.5
México (2)	1	0	-	26	0	2	-	29

**Conclusiones.** Las incidencias reportadas son mayores a las presentadas en la literatura. Se destaca la alta frecuencia de la G6PD, TNT e CH, por lo que recomendamos la inclusión de estos marcadores dentro de cualquier programa de TMNA en México; ya que su pronóstico se ve directamente impactado por su detección oportuna.

**Agradecimientos.** Agradecemos la labor del equipo de sistemas de Genomi-k S.A.P.I. de C.V.

### Bibliografía.

1. Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race / ethnicity. *Genet Med.* 2012;14(11):937–45.
2. Cantú-Reyna C, Manuel Zepeda L, Montemayor R, Benavides S, Javier González E, Vázquez-Cantú M, et al. Incidence of Inborn Errors of Metabolism by Expanded Newborn Screening in a Mexican Hospital. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4:232640981666902.
3. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child.* 2006;91(11):896–9.
4. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the eastern province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med.*



## XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA (XCT): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CONFIRMACIÓN MOLECULAR DE LOS PRIMEROS DOS CASOS MEXICANOS.

Fernando Espinosa-Lira<sup>1,2</sup>, Elizabeth Ramos-Bustamante<sup>2</sup>, Elisa Arjona-Chacón<sup>1</sup>, Katuska Cásares-Cruz<sup>1</sup>, Alejandra Camacho-Molina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup>Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle, Ciudad de México, México.

[elirafernando@gmail.com](mailto:elirafernando@gmail.com)

Palabras clave: Xantomatosis, colestanol, CYP27A1, ataxia

**Introducción.** La Xantomatosis Cerebrotendinosa (XCT) es autosómica recesiva por mutación en el gen 27-hidroxilasa (*CYP27A1*) ubicado en el cromosoma 2q33. Hasta la fecha, más de 80 variantes patogénicas del gen *CYP27A1* han sido reportadas en todo el mundo. La alteración en la enzima *CYP27A1* causa incremento y depósito de colesterol y colestanol en distintos tejidos favoreciendo formación de xantomas en tendones (característicamente en el tendón de Aquiles), piel, pulmones y huesos, nódulos y placas en el SNC. Además, pueden presentar alteraciones cognitivas, demencia, cambios de la personalidad, depresión, alucinaciones, signos piramidales, ataxia progresiva, cataratas juveniles, aterosclerosis prematura, osteoporosis y fracturas de repetición, diarrea crónica, colestasis neonatal, litiasis y pólipos biliares. Actualmente solo existen 300 casos reportados en el mundo y, nosotros estamos presentando los primeros dos casos mexicanos.

**Métodos.** Caso Índice: Masculino 38 años, residente y originario de Zacazonapan, EdoMéx, su hermano con misma sintomatología. Inicia 19 años con dificultad para el aprendizaje, a los 20 años inestabilidad de la marcha y caídas de repetición, temblor distal, disartria, xantomas en rodillas y en ambos tendones Aquileos. Ambos casos con catarata juvenil bilateral sometidos a cirugía (21 y 25 años). Ambos casos presentan disartria escándida, temblor de intención y postural, disdiadococinésia y dismetría bilateral, hiperreflexia generalizada, hipotonía, reflejos pendulares. RMI T2-FLAIR en caso índice se observa atrofia generalizada, hiperintensidades periventriculares y bilaterales en cerebelo, en el hermano se observan las mismas alteraciones, así como hiperintensidades bilaterales en sustancia *nigra*.

**Resultados.** El estudio molecular reveló la presencia de dos variantes patogénicas en el gen *CYP27A1*; la primera de ellas ubicada en el exón 3 (NM\_000784.3:c.562C>T o p.(Arg188\*). rs188850202) y la segunda, en el exón 5 (NM\_000784.3:c.1016C>T o p.(Thr339Met). rs121908102) (Figura 1); lo anterior es compatible con un genotipo heterocigoto compuesto *CYP27A1* c.[562C>T];[1016C>T] o p.[Arg188\*];[Thr339Met]. El resto de las secuencias analizadas del gen no revelaron otras alteraciones.

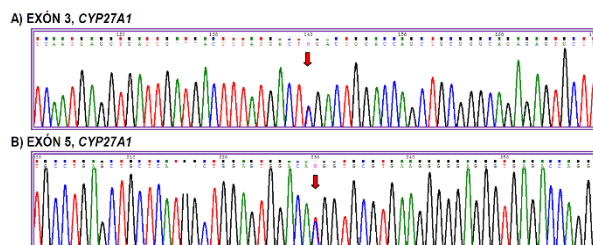


Fig. 1. Electroferogramas que muestran las variantes genéticas en el gen *CYP27A1*.

**Discusión.** Se describen los dos primeros casos mexicanos de XCT confirmados molecularmente. Al respecto, la variante (NM\_000784.3:c.562C>T o p.(Arg188\*) en las bases de dbSNP (rs188850202) y gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/variant/2-219677060-C-T>) se describe como un alelo panétnico de muy baja frecuencia (0.0057%) sin individuos homocigotos identificados, su efecto deletéreo se sustenta por la predicción de la generación de una proteína trunca no funcional, por lo que se podría asumir como un alelo nulo o grave. La variante NM\_000784.3:c.1016C>T o p.(Thr339Met), se encuentra como alelo patogénico condicionante de XCT en las bases HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>), ClinVar (RCV000004487.4) y OMIM (606530.0013), dado que se ha identificado en pacientes con fenotipos clásicos de XCT atribuibles a heterocigotos compuestos, incluso donde el segundo alelo condiciona un codón de paro prematuro.

**Conclusión.** A pesar de que los pacientes se presentan con una historia natural clásica de la enfermedad, el genotipo heterocigoto compuesto *CYP27A1* c.[562C>T];[1016C>T] que presentamos en este trabajo aún no ha sido descrito en la literatura como condicionante de XCT, por lo que es importante realizar estudio molecular en los padres para descartar que ambos alelos se encuentren en cis.

**Agradecimientos.** Agradecemos el apoyo financiero de GBT Grupo Biotoscana y a DNA-Gene por las facilidades para realizar los estudios moleculares.

#### Bibliografía:

- Nie et al. 2014. Orphanet Journal of Rare Diseases, 9:179.
- Pudhiavan et al. 2013. Radiology Case.; 7(4):1-9.
- Alhariri A, Hamilton K, Oza V, et al. 2017. J Med Genet Part A., 9999:1-.
- Sekijima Y, et al. 2018. J Hum Genet. 63(3):271-28

## ANÁLISIS BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DE PACIENTES CON GALACTOSEMIA EN JALISCO

Angélica Alejandra Hernández-Orozco<sup>1,3</sup>, Jesús del Real Guerrero<sup>2</sup>, Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba<sup>3</sup>, José Elías García-Ortiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara(CUCS-UDG). <sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Regional No. 46 (IMSS). <sup>3</sup>Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales, División de Genética Humana (CIBO-IMSS).

**angelica\_hdez@live.com; jose.elias.garcia@gmail.com**

*Palabras clave: Galactosemia, GALT, variante Duarte.*

**Introducción.** La galactosemia (OMIM 230400) constituye un error innato del metabolismo de la galactosa que induce manifestaciones variables<sup>(1)</sup>, como intolerancia a la alimentación, hepatomegalia, coagulopatía, disfunción renal, cataratas a temprana edad, entre otros datos<sup>(2,3)</sup>. Incluye una forma clásica con datos clínicos graves ocasionada por deficiencia de la enzima Galactosa 1 Fosfato Uridiltransferasa (GALT, EC 2.7.7.12)<sup>(4)</sup>, se ha descrito una variante conocida como Duarte en la cual la actividad enzimática puede alcanzar hasta un 25%, por lo que los pacientes pueden cursar asintomáticos; por otra parte, existen otras presentaciones menos frecuentes debidas al déficit de Galactoquinasa (GALK) o de Galactosa Epimerasa (GALE)<sup>(2,3)</sup>. El gen *GALT* se ubica en el cromosoma 9p13, mientras que los genes *GALK1* y *GALE* se localizan en los cromosomas 17q24 y 1p36-p35, respectivamente. La morbimortalidad temprana es un dato importante, por ello se encuentra en la pruebas de detección en recién nacidos en diversos países<sup>(2)</sup>. El objetivo de este trabajo es describir las variantes génicas en pacientes con diagnóstico bioquímico de galactosemia por tamizaje metabólico en Jalisco.

**Material y Métodos.** Se recopiló la información de 34 pacientes con diagnóstico de galactosemia por tamizaje metabólico neonatal, provenientes del estado de Jalisco, en el Hospital General Regional No. 46 (IMSS), durante el 2005 al 2017; los cuales fueron sometidos a análisis bioquímico para la cuantificación de Galactosa 1 Fosfato Uridiltransferasa, Galactosa 1 Fosfato y Galactosa Total. Una vez identificada la deficiencia enzimática, se realizó el análisis molecular mediante secuenciación Sanger de los genes *GALT* y *GALE*. Cada una de las variantes fue comparada con las bases de datos ARUP y NCBI.

**Resultados.** Se identificaron 34 pacientes de galactosemia originarios del estado de Jalisco, la edad promedio fue de 3.3 meses de vida, siendo el sexo masculino el predominante (67.64%); 6 de ellos aún se encuentran pendientes para análisis molecular. A los 28 pacientes restantes se les realizó secuenciación Sanger. El 7.14% fueron positivos para mutaciones en el gen *GALE* en los que se encontraron 4 variantes génicas. Para el gen *GALT*, se reportaron 3 pacientes sin mutaciones frecuentes; de los positivos, el 31.37% presentan la variante c.940A>G (pérdida de sentido), mientras que el resto presentaron en conjunto 7 mutaciones diferentes. El 100% de los pacientes resultaron

heterocigotos, 73.91% cuentan con 2 variantes, el 26.09% presentan una variante, cabe mencionar que en estos últimos se reportan 2 pacientes con variante sinónima. Los tipos de variantes encontradas fueron 60% de sentido equivocado, 23.63% deletéreas, 10.9% de corte y empalme, el resto corresponden a variantes sinónimas y sin sentido.

**Tabla 1. Frecuencia genotípica. Frecuencia de pacientes positivos para GALT y GALE.**

GENOTIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GALE		
c.940A>G-119_-1166GTTCA>563A>G	9	26.13
c.940A>G-119_-1166GTTCA>251-2A>G	2	5.69
c.940A>G-119_-1166GTTCA	2	5.69
c.940A>G-563A>G	2	5.69
c.1253-2A>G	2	5.69
c.1253-2A>G-940A>G	1	2.84
c.1253-2A>G-788G>A	1	2.84
c.1588-17G>A	1	2.84
c.1684C>T	1	2.84
GALE		
c.3912C>A>396G>A	1	2.84
c.1488C>A>770A>G	1	2.84

Bioquímicamente se encontró solo un paciente con características de galactosemia clásica y el resto cuenta con rangos enzimáticos de variante Duarte. Se analizó la correlación bioquímica de GALT en eritrocitos, el fenotipo y el genotipo de 8 pacientes, con un promedio de actividad enzimática de GALT de 12.66 UI/gr Hb.

**Discusión:** La galactosemia es una enfermedad metabólica con alta tasa de morbimortalidad, y debido a las múltiples manifestaciones clínicas se encuentra en el tamizaje metabólico neonatal, sin embargo aún no se conocen con exactitud la incidencia y prevalencia en nuestro país.

**Conclusiones.** 1) Se detectaron 23 pacientes positivos para variantes génicas de galactosemia por deficiencia de GALT y 2 pacientes deficientes de GALE. 2) La variante más frecuente en el gen *GALT* fue c.940A>G, la cual se asocia a la variante Duarte. 3) El 90.47% de los pacientes cursa con niveles bioquímicos consistentes con la variante Duarte. 4) Solo se encontró un paciente con niveles bioquímicos para galactosemia clásica. 5) Se realiza la correlación fenotipo-genotipo de 8 pacientes con variante Duarte.

**Agradecimientos:** A todos los pacientes y sus familias.

**Bibliografía:** 1. Online Mendelian Inheritance in Man®. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Revisado 13 Septiembre 2018. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/230400>. 2. Los, E; Ford, GA. Galactose 1 Phosphate Uridyltransferase Deficiency (Galactosemia). StatPearls Publishing; 2018 Jan. 3. Orphanet: una base de datos en Internet sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Copyright, INSERM 1999. Revisado 13 Septiembre 2018. Disponible en: <http://www.orpha.net/>. 4. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Revisado 13 Septiembre 2018. Disponible en: <https://www.genome.jp/kegg/>.

## ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL: EXPERIENCIA A 8 AÑOS EN EL BAJÍO.

Mónica Irad Norméndez Martínez (1), Alberto Hidalgo Bravo (2), Douglas Colmenares Bonilla (1), Jesús Vázquez Briseño (1), Jaime Iván Castro Macías (1), José Carlos Guerra Godinez (1), Gabriela Almazán Bonora.

1) Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, 2) Instituto Nacional de Rehabilitación.

[minmmd@gmail.com](mailto:minmmd@gmail.com)

*Palabras clave: Lisosoma, Progresivo, Reemplazo.*

**Introducción.** Las Enfermedades por Depósito Lisosomal (EDLs), son un grupo de más de 50 errores innatos del metabolismo, resultado, en su mayoría, de la función deficiente de una enzima lisosomal específica que condiciona el acumulo progresivo de macromoléculas no-degradadas en su interior, llevando con esto a una disfunción celular y tisular generalizada (1). Se trata de trastornos clínicamente heterogéneos con una prevalencia global de 1:8,000 nacimientos (2) y de los cuales hasta 2/3 partes de los casos presentan involucro neurológico (3). Reportamos los diferentes tipos de EDL identificadas en nuestra unidad.

**Material y Métodos.** Estudio retrospectivo y descriptivo de 8 años (periodo de Octubre del 2010 - Agosto del 2018) realizado en el departamento de Genética de un hospital de tercer nivel en el Bajío de México. En este trabajo se incluyeron a todos los pacientes con EDL diagnosticadas con base a sus manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio, siendo corroboradas mediante análisis enzimático y/o estudio molecular.

**Resultados.** 28 pacientes fueron diagnosticados con EDL en el periodo de 8 años de este estudio (F:9/M:19). De los cuales 27 (96.4%) pertenecieron al grupo pediátrico (rango de 2 meses a 14 años), con una edad promedio al diagnóstico de 4.5 años. Las Mucopolisacaridosis fueron el principal grupo identificado correspondiendo al 71% (MPS IV-A: 7/28, MPS-II: 6/28, MPS-VI: 3/28, MPS-III: 3/28, MPS-I: 1/28), seguidos de Fabry y Gaucher con 2 pacientes cada una y por último Sandhoff, Niemann-Pick A/B, Wolman, CLN2 y Pompe con 1 caso por padecimiento. Todos los pacientes fueron evaluados mediante estudio enzimático y en el 78% de ellos se realizó el estudio molecular (**Tabla 1**).

Diagnóstico	Gen	Genotipo
E. Fabry	GLA	c.887T>C (p.Met296Thr) en hemicigosis
E. Fabry	GLA	c.887T>C (p.Met296Thr) en heterocigosis
E. Gaucher II	GBA	c.1448T>C (p.Leu483Pro) en homocigosis/ c.1093G>A (p.Glu365Lys) en heterocigosis
E. Gaucher III	GBA	c.1448T>C (p.Leu483Pro) en homocigosis
MPS-I	IDUA	c.457A>T (p.Lys153Ter)/ c.1815dupT en heterocigosis
MPS-II	IDS	c.514C>T (p.Arg172Ter) en hemicigosis
MPS-II	IDS	c.479C>A (p.Pro160His) en hemicigosis
MPS-II	IDS	deleción de los exones 5 a 9 en hemicigosis
MPS-II	IDS	c.1506G>A (p.Trp502Ter) en hemicigosis
MPS-II	IDS	c.476_478delATC (p.His159del) en hemicigosis
MPS-II	IDS	c.692C>T en hemicigosis
MPS-II	IDS	c.263G>A (p.Arg88His) en hemicigosis
MPS III-A	SGSH	c.1338G>A / c.1367G>A (p.Arg456His) en heterocigosis
MPS IV-A	GALNS	c.1156C>T (p.Arg386Cys) en homocigosis
MPS IV-A	GALNS	c.1156C>T (p.Arg386Cys) en homocigosis
MPS IV-A	GALNS	c.566+3A>C en homocigosis
MPS IV-A	GALNS	c.1119_1120delinsTT (p.Gln374Ter) en homocigosis
MPS IV-A	GALNS	c.1119_1120delinsTT (p.Gln374Ter) en homocigosis
MPS VI	ARSB	c.904_905inv (p.Gly302Pro) en homocigosis
MPS VI	ARSB	c.904_905inv (p.Gly302Pro) en homocigosis
MPS VI	ARSB	c.904_905inv (p.Gly302Pro) en homocigosis
E. Sandhoff	HEXB	c.1023_1026delTGAG (p.Ser341Argfs)/ c.1535_1536delGA (p.Arg512Thrfs) en heterocigosis.

**Tabla 1. Datos moleculares de los pacientes con EDL.**

**Discusión y Conclusiones.** Las EDLs constituyen un grupo importante de enfermedades metabólicas, las cuales presentan desde hace años un auge en el estudio de posibles terapias (incluyendo la Terapia Génica). El diagnóstico correcto y temprano de los pacientes con EDL es indispensable para iniciar el manejo multidisciplinario y/o en caso de que sea posible, comenzar con Terapia de Reemplazo Enzimático, y otorgar un asesoramiento genético completo a la familia. Es necesario mejorar las estrategias para disminuir la media de edad al diagnóstico y por ende de tratamiento en nuestros sistemas de salud.

**Bibliografía.** 1) Filocamo M, Morrone A. Hum Genomics. 2011; 5(3):156-169. 2) Schultz M, Tecedor L, Chang M, et al., Trends Neurosci. 2011; 34(8):401-410. 3) Pastores G, Maegawa G. Neurol Clin.2013;31(4):1051-1071.

## COBERTURA DE TAMIZAJE Y PREVALENCIA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN 4 INSTITUCIONES PÚBLICAS DEL ESTADO DE YUCATÁN DEL 2013 AL 2017.

José Raúl Vázquez-Ávila<sup>1</sup>, Félix-Julián Campos-García<sup>2</sup>, Angélica Moreno-Enríquez<sup>1\*</sup>. 1. Universidad Marista de Mérida, 2. Jefe de Laboratorio de Genética Tamiz Más. 1. [raulvazquezavila@hotmail.com](mailto:raulvazquezavila@hotmail.com), 2. Investigador [amoreno@marista.edu.mx](mailto:amoreno@marista.edu.mx)

Tamiz Neonatal Yucatán

**Introducción.** Los Errores innatos del metabolismo (EMC) pueden ser detectadas a tiempo con el fin de mermar sus secuelas. En México, estos estudios se encuentran regidos por la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento, a partir de la cual se hace de carácter obligatorio el tamizaje de los EMC pero únicamente el hipotiroidismo congénito tiene carácter obligatorio mientras el resto de las patologías son recomendación. En las instituciones de salud en México, se emplean diversos paneles de diagnóstico metabólico, lo anterior representa para el clínico un reto en la identificación de patologías infantiles aunado a la nula relación del resultado del tamiz a la cartilla de vacunación. El objetivo de esta investigación fue identificar en 5 instituciones públicas de salud del Estado de Yucatán los diversos paneles metabólicos empleados para el tamiz neonatal, el porcentaje poblacional tamizado así como identificar la prevalencia de nacidos vivos con algún EMC, en el periodo del 2013 al 2017.

**Método** A través del portal del Instituto Nacional de Transparencia y Acceso a la Información y Protección de Datos se solicitó la información de las instituciones Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Secretaría de Salud (SS), Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA) y Secretaría de Marina (SEMAR) del Estado de Yucatán sobre número de nacimientos, panel de diagnóstico empleado así como la prevalencia de EMC en el periodo comprendido del 2013 al 2017.

**Resultados.** Durante el periodo de estudio, en el estado de Yucatán nacieron 215,867 nacidos vivos en las 4 instituciones públicas del estudio, de los cuales fueron tamizados 207,042 (95.91%). SEDENA y SEMAR poseen una cobertura de tamizaje del 100% de los nacidos vivos, mientras que IMSS tamizo 43,607 de 44,680 (97.60%) y SS 162,448 de los 170,200 (95.45%) como se muestra en la tabla 1. Del total de recién nacidos tamizados se confirmaron 161 casos de EMC. Se reportaron 113 casos de hipotiroidismo congénito, 25 casos de hiperplasia suprarrenal congénita, 10 casos de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, 8 casos de deficiencia de biotinidasa, 3 de fibrosis quística y sólo 1 caso de galactosemia y fenilcetonuria

SEMAR	756	756	100.00
SEDENA	231	231	100.00
IMSS	44680	43607	97.60
SS	170200	162448	95.45
Total	215867	207042	95.91

**Discusión.** Las instituciones de Salud en México emplean diferentes paneles metabólicos. Los resultados obtenidos en esta investigación sólo indican la prevalencia de enfermedades por institución más no son representativos del estado. El carácter obligatorio del hipotiroidismo congénito, permite que sea la enfermedad identificada más frecuente en los neonatos, sin embargo el porcentaje de niños que presentan las otras 6 patologías, puede ser más alto en la población debido a que no son consideradas en los distintos paneles. En el estudio se identificó que en Yucatán se tamizan 7.77 neonatos por cada 10,00 nacidos vivos con paneles que van de 2 a 6 patologías, mientras que Torres *et al* (2008) obtuvo 1 caso por cada 5,00 pero tomando en cuenta un tamiz para 30 patologías (1). Rodríguez *et al* (2013) refieren que en el estado de Tabasco 1 de cada 715 niños nacen con alguna EMC sin embargo también en ese estado se emplean paneles con diferentes patologías.

**Conclusiones.** El tamiz neonatal es una prueba pre diagnóstica la cual no posee una regulación a nivel nacional sobre el número de estudios a realizar ni las pruebas pre-diagnosticas. Existen diferentes paneles de tamiz que varían según la institución y también distintas pruebas de cribado para detectar los EMC (ELISA, Microelisa, electroforesis por isoenfoque, etc) y cada instituto emplea distintos paneles, motivo por el cual los resultados varían entre institutos o estados del país.

**Agradecimientos.** A nuestras familias y amigos que nos apoyaron a lo largo de nuestra carrera y vida laboral.

### Bibliografía

- Torres S, Martínez V, Esmer C, González A, Ruiz H, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. 2008. Salud Pública de México. 50: 200-206
- Rodríguez L, García R, Sala B, Castillo O, Rodríguez S. Hipotiroidismo congénito y tamiz neonatal como método de detección oportuna en Tabasco. (Experiencia 1994-2012). 20013. Salud en Tabasco. 19: 19-22.

Instituto	Nacidos vivos	Pacientes tamizados	Porcentaje de nacidos vivos tamizados (%)
SEMAR	756	756	100.00
SEDENA	231	231	100.00
IMSS	44680	43607	97.60
SS	170200	162448	95.45
Total	215867	207042	95.91



## DEFICIENCIA DE 2-METIL-3-HIDROXIBUTIRIL COA DESHIDROGENASA REPORTE DE DOS FAMILIAS Y REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Mateo-Madriral Daniela, Vela-Amieva Marcela, Belmont-Martínez Leticia. Instituto Nacional de Pediatría, [dmateo@uabc.edu.mx](mailto:dmateo@uabc.edu.mx), [dravelaamieva@yahoo.com](mailto:dravelaamieva@yahoo.com), [leticia.belmont@gmail.com](mailto:leticia.belmont@gmail.com).

*Palabras clave: Deficiencia de 2-metil-3-hidroxitubiril CoA deshidrogenasa, acidosis metabólica, enfermedad mitocondrial*

**Introducción:** La deficiencia de 2-metil-3-hidroxitubiril CoA deshidrogenasa es un error innato del metabolismo ligado al X, muy raro, solo cuenta con 30 casos registrados a nivel mundial. Se caracteriza por neurodegeneración desde el primer año de vida, miocardiopatía y acidosis láctica. La proteína multifuncional es codificada por el gen HSD17B10 en Xp11.2 y se expresa principalmente en células del SNC, hígado y miocardio. Aunado a su actividad como enzima, es un componente esencial de la RNasa P mitocondrial (compuesta por MRPP1, MRPP2 y MRPP3) cuya función es generar mt-RNAt procesados. En el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo del INP se han diagnosticado tres casos.

**Objetivo:** Presentar la información clínica y bioquímica de 3 pacientes con deficiencia de 2-metil3-hidroxitubiril CoA deshidrogenasa que provienen de dos familias no relacionadas y compararla con lo publicado en la literatura.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos y de la literatura.

**Resultados:** Todos los pacientes tuvieron diagnóstico tardío (de 1-16 años). Los pacientes 2 y 3 iniciaron con un cuadro de sepsis neonatal y acidosis metabólica, mientras que el paciente 1 cursó con un desarrollo normal hasta los 5 meses.

**Discusión:** De los 30 casos reportados en la literatura 2 son mujeres, una con cuadro atípico y la otra con forma infantil. De los 28 hombres, 15 fueron clasificados con la forma infantil, 11 con la atípica y 2 con la neonatal. El paciente 1, de forma infantil, con desarrollo normal hasta los 5 meses después de una infección respiratoria (como en otros casos en los que la enfermedad se hace evidente después de una infección o una vacuna). Se desconoce si su cuadro clínico fue agravado por las complicaciones cursadas a los 5 meses. A los 5 años se le diagnosticó síndrome de Lennox-Gastaut, como al paciente de Falk (2016). En él, como en la mayor parte de los casos, la dieta para los errores de la isoleucina no tuvo efecto. El paciente 2, hermana del paciente 1, por ser mujer puede presentar la forma atípica por el fenómeno de Lyon, mostrando expresividad variable en la familia. Actualmente se encuentra controlada por el tratamiento dietético, a pesar de ser pariente del paciente 1. Se desconoce la evolución clínica del paciente 3 por falta de apego a las consultas.

**Conclusiones:** La deficiencia de 2-metil-3-hidroxitubiril CoA deshidrogenasa continúa siendo poco conocida, y al tener un cuadro clínico tan heterogéneo el diagnóstico suele realizarse de forma tardía con secuelas importantes. Es necesario conocer la enfermedad para poderla diagnosticar.

**Agradecimientos:** A la QFB Aida Hernández Montiel por realizar las pruebas bioquímicas.

**Bibliografía:** (1)Zschocke J (2012) *HSD10 disease: clinical consequences of mutations in the HSD17B10 gene. J Inherit Metab Dis 35:81–89* (2) Holzmann J, Frank P, Löffler E, Bennett KL, Gerner C, Rossmann W (2008) *RNase P without RNA: identification and functional reconstitution of the human mitochondrial tRNA processing enzyme. Cell 135:462–74* (3)Marni J. Falk, Xiaowu Gaic, Megumi Shigematsud, Elisa Vilar DOE, Ryuichi Takased, et al. (2016) *A novel HSD17B10 mutation impairing the activities of the mitochondrial RNase P complex causes X-linked intractable epilepsy and neurodevelopmental regression. RNA Biology, vol. 13, no. 5, 477.*(4) Shohei A, Toshiyuki F, Yuko A, Hideo S, Urara K, et al (2016) *Japanese Male Siblings with 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (HSD10 Disease) Without Neurological Regression. JIMD Reports.*

*Tabla 1. Datos clínicos y bioquímicos de pacientes 1, 2 y 3*

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Familias	Familia 1		Familia 2
Consanguinidad y endogamia	Negadas	Negadas	Negadas
Edad al diagnóstico	16 años	1 año	1 año 1 mes
Forma de presentación	Infantil	Atípica	Neonatal
Curso clínico	Neumonía con insuficiencia respiratoria y paro cardiorespiratorio en 3 ocasiones, daño neurológico a los 5 meses, convulsiones tónicas, mioclonías, espasticidad, trastornos del comportamiento y retraso global del desarrollo grave.	Sepsis neonatal temprana y acidosis metabólica. Hipoglucemia y acidosis metabólica a los 11 meses.	Sepsis neonatal temprana, sangrado de tubo digestivo alto, choque hipovolémico y acidosis metabólica.
Diagnóstico anterior	Sx Lennox-Gastaut	Acidosis Tubular Renal	Deficiencia de $\beta$ -cetotilasa
Ácidos orgánicos en orina	2-metil-3-hidroxitubirato y tiglilglicina	2-metil-3-hidroxitubirato y tiglilglicina	2-metil-3-hidroxitubirato y tiglilglicina
Situación actual	Finado a los 21 años por insuficiencia respiratoria, se encontraba sin tratamiento	7a 7 m, retraso psicomotor leve, CI dentro de límites normales.	Se desconoce



## DETERMINACION DE ARILSULFATASA A LEUCOCITARIA PARA EL DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Ignacio Salazar-Marrón, Jesús Alejandro Juárez-Osuna, Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, José Elías García-Ortiz

Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS; Guadalajara, Jalisco, México,

[saig0402@hotmail.com](mailto:saig0402@hotmail.com), [jose.elias.garcia@gmail.com](mailto:jose.elias.garcia@gmail.com)

*Palabras clave: Arilsulfatasa-A, Leucodistrofia Metacromática, Glicoesfingolípidos Sulfatados*

**Introducción.** La Leucodistrofia Metacromática (LMD, OMIM 250100) es una enfermedad autosómica recesiva que conduce a la destrucción progresiva de la mielina, secundaria a su vez, al déficit de la enzima lisosomal Arilsulfatasa A (E.C. 3.1.6.8) y al subsecuente depósito del esfingolípido sulfátido. Su incidencia se estima entre 1/40,000 y 1/170,000 RNV, excepto en grupos específicos en donde su frecuencia aumenta significativamente (1) Se conocen en la actualidad tres formas de presentación clínica (Cuadro 1).

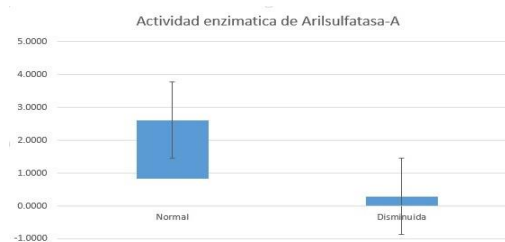
Cuadro 1. Manifestaciones Clínicas asociadas a la Leucodistrofia Metacromática según su forma de presentación.		
Infantil Tardía	Juvenil	Adulta
Inicio de 12 a 24m Retraso de Lenguaje Retraso de la Marcha Marcha Atáxica Atrofia Óptica	Inicio de 4 a 12 años Alteraciones de conducta Ataxia Compromiso Extrapiramidal Deterioro neurológico progresivo	Inicio 15 a 60 años Cambios conductuales Demencia progresiva Ataxia Neuropatía Periférica

**Objetivo:** Determinar la actividad enzimática residual de Arilsulfatasa A en leucocitos de muestras de pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Leucodistrofia Metacromática.

**Material:** Sangre periférica de 165 pacientes con sospecha de Leucodistrofia Metacromática referidos por su médico al Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales (CIBO-CMNO, IMSS). Se utilizó P-Nitrocatecol-sulfato, 4-metilumberiferil, pirofosfato de sodio, buffer acetato, hidróxido de sodio, cloruro de sodio y P-Nitrocatecol.

**Métodos:** Los leucocitos fueron extraídos a partir de sangre periférica (2) y homogenizados por sonicación. Las proteínas se cuantificaron por el método de Lowry (3), La actividad residual fue medida usando un método ya publicado donde el P-Nitrocatecol sulfato a 10 mM fue diluido en una solución con pirofosfato de sodio, Cloruro de sodio y buffer acetato, se agregó el lisado de leucocitos, incubando 30 minutos a 37°C parando la reacción con Hidróxido de sodio 1M. La lectura se llevó a cabo en un espectrofotómetro Beckman Coulter DU 730 a 515nm. A cada ensayo se realizó una curva de P- Nitrocatecol al 0.1mM como control de calidad. (4)

**Resultados:** De las 165 muestras recibidas en un periodo de 3 años el 94.55 % (156) presentó actividad enzimática normal mientras que el 5.45 % (9) restante presentó deficiencia de Arilsulfatasa A; la distribución por sexo fue 50.40% (84) femenino y 49.60% (81) masculino; la distribución por rangos de edad en los casos afectados fue: de 0-5 años; 77.77% (7), 5-20 años; 11.11% (1), y de +21años; 11.11% (1). No se consideró la pseudodeficiencia de Arilsulfatasa A en este estudio ya que todos los pacientes incluidos mostraban sintomatología. Los valores de referencia normales utilizados por este laboratorio de diagnóstico fueron 0.7-5.3 nMol/mg prot/min.



**Figura 1. Actividad enzimática de Arilsulfatasa-A**

**Discusión:** Se comprueba que la técnica para la determinación cuantitativa de actividad enzimática de ASA por espectrometría es completamente reproducible. Los pacientes que resultaron positivos para el diagnóstico presentan un porcentaje de actividad por debajo del 25% con respecto al límite inferior control. Se destaca que no se requiere de estudios moleculares para el correcto diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, son de gran utilidad para proveer información acerca del curso clínico del paciente y para, en un futuro, tener acceso a tratamiento.

**Conclusiones:** Se realizó el diagnóstico bioquímico positivo para deficiencia de ASA en 9 pacientes (5.45% de la muestra estudiada).

### Bibliografía:

- Sanjurjo P, Baldellou A. diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ta ed. Madrid; 2014: 922-927.
- Stanbury J, Wyngaarden J, Fredrickson D. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. 3rd ed. New York; 1972.
- Henry R, Cannon D, Winkelman J. Clinical Chemistry: Principles and Techniques. 2nd ed. Hagerstown; 1974.
- Potter J, Timmons G, Rinehart L, Witmer E. An Improved method for the determination of leukocyte arylsulfatase A and its application to the diagnosis of metachromatic leukodystrophy in homozygous and heterozygous states. Clinica Chimica Acta. 1972;39(2): 518-523.

## CRANEOLACUNIA EN UN PACIENTE CON MUCOPOLISACARIDOSIS: LO RARO DE LO RARO

Fuerte Olvera Sadya, Sánchez Sánchez Luz María, Morales Ochoa Hortencia, Morones García Daniela, Torres López Armando.

Hospital de Especialidades UMAE 25, Monterrey, N.L.

Correo: [drasadya@gmail.com](mailto:drasadya@gmail.com)

Palabras clave: Craneolacunia, mucopolisacaridosis

**INTRODUCCION:** La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad genética rara cuya incidencia oscila entre 1:50,000 a 1:250,000. A nivel de SNC puede haber atrofia cortical, espacios cribiformes, ventriculomegalia e hidrocefalia.

La craneolacunia es una entidad rara caracterizada por displasia de la bóveda craneana, por lo general es congénita y se debe a la formación defectuosa del hueso del cráneo secundaria a un aumento de la presión intracraneana durante la vida fetal y se ha asociado con la malformación de Chiari II y con meningoceles. La craneolacunia adquirida después de la etapa fetal, es aún más rara.

**PRESENTACIÓN DEL CASO:** Paciente masculino de 11 años de edad con MPS I fenotipo severo. Determinación enzimática de alfa-L-iduronidasa: 0.0 pmol/l/h. Mutación reportada: c.46\_57del 12 y C.385+1G<C. En 2012 inicia tratamiento de reemplazo enzimático con laronidasa con pobre apego al tratamiento. En 2014 se cambió a terapia bisemanal, mejoró el apego, pero aún muy irregular. Retraso mental. CI 50 y edad mental 3 años por debajo de la cronológica. TAC del 2014 con atrofia cortical e hidrocefalia exvacuo, se consideró que no necesitaba DVP. En el 2016 Empieza a presentar masas en cabeza, renitentes, algunas blandas, pequeñas que posteriormente fueron creciendo paulatinamente. Se hace TAC de cráneo en 2017 y se encuentra con hidrocefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical importante y craneolacunia.

Con consentimiento firmado por la madre, se presentan fotos de la evolución clínica y radiológica del paciente.

**DISCUSIÓN:** La craneolacunia es un defecto raro, por lo general se debe a la formación defectuosa del hueso de la bóveda craneana

durante la etapa intrauterina debido a un aumento en la presión intracraneana en pacientes con Chiari tipo II o encefalocelos. La craneolacunia adquirida, que sucede después de que el hueso se ha formado, pero que se va erosionando hasta presentar defectos de continuidad, es aún más raro.

Los pacientes con MPS I tienen hidrocefalia debida a la acumulación de glucosaminoglicanos en las meninges por lo que hay una absorción anormal del LCR. Solo se ha reportado un caso de craneolacunia en MPS I en la literatura médica, y los autores consideran que se debe a displasia severa de la bóveda craneana asociada a hidrocefalia importante. Este es el segundo caso de craneolacunia asociada a MPS I reportado en la literatura, pero es el más severo hasta el momento.

### Bibliografía:

- 1.- Taccone, Donati, Marzoli et al. Muchopolysaccharidosis: thickening of dura mater at the craneiocervical junction and other CT/MRI findings. *Pediatric Radiology* 1993; 23: 349-352.
- 2.- Matheus, Castillo, Smith et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004;46:666-7.
- 3.- Zafeirioua D, Tatziosa S, et al. Brain and Spinal MR Imaging Findings in Mucopolysaccharidoses: A Review. *AJNR* 2013;34: 5-13. Rauch,
- 4.- Friloux, Lott . MR imaging of cavitory lesions in the brain with Hurler/Scheie. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:1-3.

## ENFERMEDAD DE MORQUÍO O MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV (MPS IV)

Román Morales Martínez<sup>1</sup>, Miriam Hidalgo Ostoa<sup>1</sup>, Samantha López Ramírez<sup>1</sup>, Rosa Angélica Rosales de Ávila<sup>1</sup>, Dulce María Zayago Angeles<sup>1</sup>, María del Carmen Chima Galán<sup>2</sup>, Liliana García Ortiz<sup>2</sup>, Eduardo Salazar Valenzuela<sup>1</sup>, Yuritz Santillán Hernández<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, [tierramagica16@hotmail.com](mailto:tierramagica16@hotmail.com), [yuritzisantillan@yahoo.com](mailto:yuritzisantillan@yahoo.com)

*Palabras clave: Morquio, Mucopolisacaridosis, Glucosaminoglucano.*

**Introducción:** La mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV) o Enfermedad de Morquio (OMIM 253000) es una enfermedad lisosomal de herencia autosómica recesiva. Con una incidencia de 1/200 000-300 000 recién nacidos vivos. Se debe a mutaciones en el gen *GALNS* (16p24.3) que codifica para la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, causando el subtipo MPS IV-A; mientras que mutaciones en *GLB1* (3p21.33) causan el subtipo MPS IV-B por deficiencia de beta-galactosidasa. La deficiencia de ambas enzimas bloquea el proceso de degradación del glucosaminoglucano queratan-sulfato (KS) en los lisosomas lo que provoca su acumulación en diferentes tejidos. Dentro de las características clínicas predominan las alteraciones esqueléticas (1). El diagnóstico se establece mediante el análisis de la actividad enzimática o la identificación de variantes patogénicas en estudios de secuenciación (2). El manejo actual incluye medidas de soporte y terapia de reemplazo enzimático para el subtipo IV-A (3).

**Material y Métodos:** Se realiza historia clínica y genealogía. Medición de actividad enzimática en gota de sangre seca por espectrometría de masas. Secuenciación automatizada de *GALNS* (NM\_001323544.1) y *GLB1* (NM\_001317040.1) basada en amplicones.

**Resultados:** Se valoran 3 pacientes enviados al servicio de Genética por fenotipo compatible con MPS IV.

A la exploración física el paciente 1 de 34 años de edad y el paciente 2 de 20 años de edad presentan: talla baja, facie tosca, enfermedad pulmonar restrictiva y disostosis múltiple. Paciente 1 y paciente 2 son hermanos.

Paciente 3 de 29 años de edad presenta en la exploración física: facie tosca, talla baja, opacidad corneal, hipoacusia, disostosis múltiple e incapacidad para deambular.

Se solicita actividad enzimática y estudio molecular para los 3 pacientes (Tabla 1).

**Discusión:** En los pacientes 1 y 2 con fenotipo compatible con MPS IV, la actividad enzimática fue reportada inicialmente como normal; al realizar la secuenciación se identificaron mutaciones en estado heterocigoto en el gen *GALNS*: c.1156A>G (patogénica) y c.503C>T (probablemente patogénica) (4). El paciente 3 presentó datos clínicos sugestivos de MPS IV, con una actividad enzimática patológicamente disminuida y una mutación patogénica en estado homocigoto c.1156A>G (patogénica).

ACTIVIDAD ENZIMÁTICA Y ESTUDIO MOLECULAR. TABLA 1			
PACIENTE	Resultado de galactosamine - 6-sulfate sulfatasa	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	VARIANTE DE GEN GALNS
Paciente 1 (Femenino)	2,2 $\mu\text{mol/L/h}$	NORMAL	g.88904111G>A c.503C>T p.(Ser168Phe)  g.88893111T>C c.1156A>G p.(Arg386Gly)
Paciente 2 (Masculino)	2,3 $\mu\text{mol/L/h}$	NORMAL	g.88904111G>A c.503C>T p.(Ser168Phe)  g.88893111T>C c.1156A>G p.(Arg386Gly)
Paciente 3 (Masculino)	0,5 $\mu\text{mol/L/h}$	PATOLÓGICA MENTE DISMINUIDA	g.88893111T>C c.1156A>G p.(Arg386Gly) Homocigoidad

**Conclusiones:** Se reporta el caso de 3 pacientes mexicanos con MPS IV-A, con estudio molecular confirmatorio. Es de importancia documentar la asociación de un fenotipo compatible para MPS IV-A con variantes probablemente patogénicas del gen *GALNS*, como en el caso de los 2 hermanos, e incluso aquellas de significado incierto, para poder identificar portadores, realizar un adecuado asesoramiento genético y/o diagnóstico prenatal, así como para aportar nuevos datos a la literatura internacional-

### Bibliografía:

- 1.-Sanjurjo Crespo Pablo. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas diagnósticas y hereditarias. 2014. 4ª edición. (895-897)
2. Caciotti A, Tonin R, Rigoldi M, Ferri L, Catarzi S, et al. Optimización del diagnóstico molecular de GALNS: nuevos métodos para definir y caracterizar las mutaciones asociadas al síndrome de Morquio A. 2015. *Hum Mutat.* 36: 357-368.
3. Leadley RM, Lang S, Misso K, Bekkering T, Ross J, et al. . A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. 2014. *Orphanet J Rare Dis.* 9:173.
4. Kato Z et al. 1997. *Hum Genet.* Nov; 101 (1): 97-101.

## HALLAZGOS POLISOMNOGRAFICOS EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS

González-Vargas Andrea, Ruiz-Pedroza María Dolores, Pinto-Arocha Aurea, Valdéz-López Héctor, Morales-Ochoa Hortencia, Sánchez-Sánchez Luz María.

Hospital de Especialidades UMAE 34. Departamento de Neumopediatria y Polisomonografía.

Correo: [andreagerania\\_r15@msn.com](mailto:andreagerania_r15@msn.com)

Palabras clave: Polisomonografía, mucopolisacaridosis

**INTRODUCCIÓN:** Las alteraciones respiratorias durante el sueño y el síndrome de apnea obstructiva del sueño son alteraciones que presentan la mayoría de los pacientes con mucopolisacaridosis (MPS).

El SAHOS (síndrome de apnea-hipopnea del sueño) se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción completa o incompleta de la vía respiratoria acompañada de desaturaciones que incrementan la morbilidad de los pacientes.

**MATERIAL Y METODOS:** Previa aceptación del protocolo del comité local de ética e investigación, se realizó un estudio observacional, ambispetivo y descriptivo que incluyó pacientes con MPS que contaban con polisomnografía como parte del seguimiento multidisciplinario y en caso de no contar con el estudio, que aceptaran su realización mediante consentimiento informado. Se analizaron los resultados de las polisomnografías. Se utilizó estadística descriptiva: frecuencias, porcentajes, medianas y rangos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 16 pacientes con MPS, de los cuales 8 (50%) eran MPS I, 6 (37.5%) eran MPS II, y uno (6.25%) MPS IV, y otro MPS VI. La mediana de edad de los pacientes fue de 9 años (rango 1-22 años). Trece pacientes (81.27%) tuvieron SAHOS, de los cuales 7 (43.7%) tenían SAHOS grave.

De los pacientes con MPS I, 3 (37.5%) tuvieron SAHOS grave y 3 (37.5%) leve, y 2 (25%) no tuvieron alteraciones en la polisomonografía. De los pacientes con MPS II, 3 (50%) tuvieron SAHOS grave y 3 (50%) SAHOS leve. El paciente con MPS IV tuvo SAHOS grave, mientras que el paciente con MPS VI no tuvo alteraciones polisomnográficas.

El número de apneas o hipopneas por hora en los pacientes con SAHOS grave fue hasta de 50 episodios por hora, con una mediana de 19 (rangos 11.6 -50.2). La mayoría de los pacientes con SAHOS grave o leve tuvieron apneas de tipo obstructivo y solo un niño con MPS II tuvo apneas de predominio central.

**DISCUSIÓN:** Leighton estudió 26 pacientes con MPS de los cuales 24 (92.3%) tuvieron SAHOS<sup>1</sup>. Nashed reporta que encontró una prevalencia de SAHOS de 64% en 14 pacientes con MPS, de los cuales 25% tenían SAHOS grave.<sup>2</sup> Kasupara menciona que de 19 niños con MPS, 94% tuvieron SAHOS<sup>3</sup>. En nuestro estudio se reporta una prevalencia de SAHOS muy similar a lo reportado por Leighton y Kasupara, y es un poco diferente a lo reportado por Nashed que solo incluyó niños en su estudio. En nuestro estudio encontramos más pacientes con SAHOS grave que lo reportado por Nashed.

**CONCLUSIONES:** El 81.2% de los pacientes con MPS tuvieron algún grado de SAHOS; 7 (43.7%) tenían SAHOS grave.

La mayoría de las apneas (92.3) son de tipo obstructivo y solo una central.

### BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Leighton SE et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidosis. *Int J pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58 (2): 127-138
- 2.- Nashed A et al. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis 2009; 32 (4): 544-550.
- 3.- Kasupkara CS et al. Home sleep study characteristics in patients with Mucopolysaccharidosis. *Sleep Breath* 2014; 18: 143-149.

## LINFEDEMA EN DORSO DE PIES Y CUELLO ALADO A PROPÓSITO DE UN CASO CON SÍNDROME DE SLY

José Angel Salas García<sup>1</sup>, Luz Elena Berrones Moreno<sup>2</sup>, Jaime Asael López Valdéz<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH. <sup>2</sup>CRIT Aguascalientes.

Asesor principal, [jasalo@hotmail.com](mailto:jasalo@hotmail.com)

Palabras clave: *Sly, MPS VII, GUSB.*

**Introducción.** El síndrome de Sly o mucopolisacaridosis tipo VII (MPS VII) (OMIM #253220) es una enfermedad autosómica recesiva de depósito lisosomal, causada por mutaciones en el gen *GUSB* (7q11) que codifica beta-glucuronidasa, caracterizada por la incapacidad de degradar los glucosaminoglicanos que contienen ácido glucurónico. La MPS VII representa el 1.3% de todas las MPS, siendo la menos frecuente (1). El fenotipo es muy variable, desde hidrops fetal letal hasta formas leves con supervivencia hacia la edad adulta. La mayoría de los pacientes con fenotipo intermedio muestran hepatomegalia, anomalías esqueléticas, facies gruesa y grados variables de discapacidad intelectual y anomalías valvulares. Se presenta la importancia del diagnóstico diferencial de una paciente con MPS VII en la que se sospecho por fenotipo en síndrome de Turner.

**Material y Métodos:** Previo consentimiento informado, se realiza la descripción clínica y paraclínica de una paciente con MPS VII, así como secuenciación Sanger del gen *GUSB* y cariotipo bandas GTG por métodos convencionales.

**Resultados:** Femenino de 1 mes de edad, hija de padres de 41 años de edad, sanos, con consanguinidad de 5° grado, endogamia y un hermano finado a los 14 años de edad con diagnóstico de mucopolisacaridosis no especificada, además de dos primas lejanas con MPS VII. Producto de la gesta 3, para 2, cesárea 1, niega exposición a teratógenos. Obtenida por cesárea, con peso de 2.970 kg, talla 49 cm, PC 35 cm, 34 SDG por Capurro, Apgar 7/9, hospitalizada un día por síndrome de adaptación cardio-pulmonar. Se envía a valoración por sospecha de síndrome de Turner, a la exploración: normocéfala, pelo anterior alto, frente estrecha, cejas rectas y escasas, párpados superiores redundantes, epicanto, puente nasal ancho y deprimido, nariz corta, labio superior evertido, retrognatia, cuello corto con piel levemente redundante en nuca, soplo cardíaco sistólico grado III, hernia umbilical 1 cm e inguinal izquierda, genitales con fenotipo femenino, cubitus valgus leve, pliegue palmar transversal en mano izquierda, pies con dorso aumentado de volumen, consistencia dura (*figura 1*). Adicionalmente se detectó insuficiencia mitral severa, displasia y prolapso valvular, insuficiencia tricuspídea, miocardiopatía dilatada, prolongación del tiempo de protrombina, neumopatía secundaria, displasia de pelvis izquierda teratológica, hipotiroidismo subclínico, cariotipo 46,XX, y estudio molecular del gen *GUSB* reporta cambio homocigoto c.526C>T, p.Leu176Phe, considerado patogénico.



*Fig.1. Fotos clínicas en la que se aprecia puente nasal deprimido, epicanto y aumento de volumen en dorso de pie.*

**Discusión:** El síndrome de Turner se debe de sospechar en toda recién nacida con linfedema de dorso de pies y cuello alado. En este caso los antecedentes heredofamiliares, la presencia de hernias y displasia valvular permitieron integrar MPS VII. La MPS VII presenta mayor prevalencia en hombres, la raza hispana ocupa el segundo lugar en incidencia, la mayor parte son diagnosticados de manera prenatal o en el primer año de vida (1,2). El presente es el segundo caso reportado en México.

**Conclusión:** El síndrome de Sly es un tipo de mucopolisacaridosis sumamente raro, reportados menos de 100 casos a nivel mundial, que se puede beneficiar de terapia de remplazo enzimático además de trasplante de médula ósea, por lo que es importante la sospecha clínica y diagnóstico oportuno mediante estudio molecular.

### Bibliografía:

- 1.Khan, SA, Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M., Gautschi, M., Mason, RW, Giugliani, R., Suzuki, Y., Orii, KE, Orii, T., Tomatsu, S. 2017. *Molec. Gineta. Metab.* 121: 227-240.
- 2.Montañón AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. 2016. *J Med Genet.* 53:403-418.



## DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA ASOCIADO A ANEMIA HEMOLÍTICA NEONATAL, DESCRIPCIÓN DE UN CASO.

Félix Julián Campos García, Daniel Noé Barrera Cámara, Silvina Noemi Contreras Capetillo, Luz del Alba Herrera Pérez, Claudia Margarita Moreno Graciano, Isabel Ibarra González, Felipe Ángel Maldonado Solís, Marcela Vela Amieva. [felixcampos@gmail.com](mailto:felixcampos@gmail.com)

*Palabras Clave: Deficiencia G6PD, Favismo, Tamiz Ampliado.*

**Introducción:** La deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es un error innato del metabolismo producido por un defecto en la conversión de glucosa-6-fosfato a 6-fosfoglucono- $\delta$ -lactona<sup>1</sup>, debido a la mutación del gen *G6PD* (OMIM #300908). Producto de este defecto el paciente tiene predisposición a presentar anemia hemolítica ante la administración de medicamentos o sustancias oxidantes, el tratamiento consiste en evitar su administración.<sup>2</sup> El diagnóstico tardío al nacimiento se ha relacionado con hiperbilirrubinemia severa, así como kernicterus. La incidencia en México por tamiz neonatal es de 198.2 casos por 100,000 RNV y ha sido reportada en un solo centro de referencia (Instituto Nacional de Perinatología).<sup>3</sup>

**Objetivos:** Describir el diagnóstico, cuadro clínico y perfil mutacional de un paciente con deficiencia de G6PD asociado a anemia hemolítica.

**Material y métodos:** El paciente fue detectado por medio del programa de tamiz ampliado del estado de Yucatán. La muestra fue analizada mediante la técnica de fluorometría de flujo retardado para la determinación de la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en sangre. El caso fue confirmado mediante determinación de hemoglobina en biometría hemática, cuantificación de niveles de bilirrubinas totales y secuenciación automatizada tipo Sanger del gen *G6PD*.

**Resultados:** Paciente masculino nacido en abril del 2017 en la ciudad de Tizimín, Yucatán. Hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes de endogamia. Muestra de tamiz neonatal con actividad de G6PD: 0.6 U/gHb. Secuenciación automatizada tipo Sanger para el gen *G6PD* reveló genotipo

hemicigoto para la variante patogénica de tipo puntual y de sentido erróneo ubicada en el exón 10 del gen *G6PD*: NM\_001042351.2:c.1159C>T o p.(Arg387Cys) o NM\_000402.4(G6PD):c.1249C>T o p.(Arg417Cys), la cual se encuentra plenamente reconocida como un alelo condicionante de la deficiencia de G6PD y asociado al desarrollo de anemia hemolítica no esferocítica. Esta variante patogénica también es conocida como variante “Guadalajara”.

**Conclusiones:** Si es diagnosticada la deficiencia de G6PD de manera temprana, permite un adecuado tratamiento oportuno de crisis hemolíticas, así como la prevención de complicaciones. Las variantes poco frecuentes tales como la “Guadalajara”, también deben ser consideradas en los paneles de tamiz de esta enfermedad.

**Agradecimientos:** El estudio de Biología Molecular fue una cortesía del Laboratorio DNA GEN Centro de Alta Especialidad en Genética, CDMX

### Bibliografía

1. Luzzatto, L., Arese, P. Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *New Eng. J. Med.* 2018;378: 60-71.
2. Cappellini, M. D., Fiorelli, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008;371: 64-74.
3. Zamorano-Jiménez CA, Baptista-González HA, Bouchán-Valencia P, Granados-Cepeda ML, Trueba-Gómez R, Coeto-Barona G, et al. Molecular identification of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) detected in neonatal screening. *Gac Med Mex.* 2015;151:31-7.

## FENOTIPO MIOPÁTICO EN ENFERMEDAD DE POMPE: REPORTE DE UN CASO JUVENIL CON CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

Paulina Vianey Álvarez Quiroz, Victoria del Castillo Ruiz, Camilo Villarroel Cortés  
Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México  
Correo electrónico: paulina.alvarezqui@gmail.com; camiloevc@yahoo.com

*Palabras clave: Enfermedad de Pompe, inicio tardío, inicio juvenil, miopatía, terapia reemplazo enzimático*

**Introducción.** La Enfermedad de Pompe (EP) o glucogenosis tipo II, es una enfermedad autosómica recesiva de depósito causada por deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida lisosomal, codificada por el gen *GAA* (17q25). Esta enfermedad es considerada rara, con una incidencia en población caucásica de 1:38,000 para la forma clásica de inicio infantil (1). La edad de inicio es variable y puede ir hasta la adultez. Los afectados de la forma clásica típicamente presentan la triada de hipotonía, hepatomegalia y cardiomiopatía hipertrófica, durante las primeras semanas de vida (2). Las presentaciones clínicas de inicio tardío son menos graves y pueden no incluir alguno de los datos de dicha triada. Se reporta un paciente con presentación inicial de debilidad muscular quien es heterocigoto compuesto con un cambio previamente no descrito.

**Objetivo.** Descripción clínica, enzimática y molecular de un paciente con EP juvenil.

**Material y Métodos.** Se realizó evaluación clínica integral del paciente. Previo consentimiento informado se tomó muestra para análisis enzimático en sangre seca en papel filtro y aislamiento de DNA para análisis mutacional del gen *GAA*. La caracterización molecular se realizó mediante amplificación por PCR de los 19 exones codificantes y secuenciación fluorescente tipo Sanger en ambas direcciones.

**Resultados.** Masculino de 9 años 9 meses, producto de gesta 3 de padres originarios de población endogámica (740 habitantes). Un hermano mayor finado a los 13 años por cardiopatía no especificada. Embarazo normoevolutivo. Obtenido vía vaginal a las 40sdg, peso de 3500g, talla y APGAR no recuerda, sin complicación neonatal. Tuvo retraso en desarrollo motor, con franca debilidad a partir de los 2 años, además a los 5 años se detecta soplo cardíaco por cardiomiopatía hipertrófica, por progresión del cuadro se refiere a Genética a los 7 años. EF: peso y talla bajos, facies miopática, respiración oral, protrusión lingual, dificultad para levantar las cejas, hipotonía e hipotrofia muscular generalizada, Gowers positivo. A los 9 años con marcha lenta y con ayuda, no persiste en bipedestación más de 15 minutos, sin escolarización por la misma dificultad. CPK en 844 UI/L, electromiografía con datos compatibles con alteración miopática en músculo tibial anterior derecho y deltoides, velocidades de conducción normales. Inicialmente se sospechó de miopatía primaria o mitocondropatía, sin embargo, por la asociación con cardiomiopatía hipertrófica, la protrusión lingual y el antecedente familiar se sospechó de EP. Se realizó actividad de alfa glucosidasa en 0.25 nmol/mL/hr (1.29-25.7) y estudio molecular de *GAA* que reporta variante patogénica heterocigota en exón 10

c.1445C>T (p.Pro482Leu) y variante heterocigota probablemente patogénica c.1674\_1675delTG (p.Ala559Leu fs\*76) en exón 12. Al confirmar la enfermedad se asesoró a la familia y se inició terapia de reemplazo enzimático (TRE).

**Discusión y Conclusiones.** La ausencia de la enzima alfa glucosidasa ácida, conduce a una acumulación generalizada del glicógeno lisosomal, especialmente en músculo cardíaco, esquelético y liso; así como en sistema nervioso central, que ocasiona síntomas típicos durante las primeras semanas de vida con mortalidad temprana. Las formas de inicio en niños más grandes y adultos pueden ser un reto diagnóstico, ya que éstos generalmente presentan debilidad lentamente progresiva de tipo cinturas e insuficiencia respiratoria con cardiomiopatía variable (2). El caso del hermano que falleció con clínica similar, sin manejo médico, es un ejemplo de la dificultad del diagnóstico oportuno de las formas tardías, reportándose un promedio de 7 años entre la visita inicial al médico y el diagnóstico definitivo. El diagnóstico diferencial incluye un amplio rango de miopatías; así como desórdenes de unión neuromuscular y neurona motora.(1). La condición de heterocigoto compuesto excluye contribución de la endogamia. La variante c.1445C>T ha sido reportada en HGMD. La variante c.1674\_1675delTG no se encontró en esa base de datos, ni en LOVD, dbSNP, GnomAd, ExAC, Exome Variant Server y ClinVar, sin embargo es muy probable su patogenicidad debido a que condiciona un cambio en marco de lectura, con proteína truncada, congruente con la clínica del paciente. Dichas variantes, al ser muy raras, no es posible correlacionarlas de manera certera con el fenotipo. Sin embargo, pudieran condicionar un inicio tardío pero con cardiomiopatía, la cual no parece común en la forma de presentación tardía. (2). Este reporte es valioso pues además de expandir el espectro mutacional, enriquece los pocos datos publicados para este grupo de presentación (3). Se ha descrito la efectividad de la TRE, inicialmente para mejorar o mantener la función respiratoria y posteriormente mejorar el funcionamiento muscular, gastrointestinal y la fatiga (3). Nuestro paciente lleva menos de 6 meses con TRE por lo que aún falta evaluar sus beneficios.

**Agradecimientos.** Al Laboratorio Sanofi Genzyme México por su colaboración para la realización del estudio de tamizaje y molecular.

### Bibliografía

- 1) Kishnami, Priya et al; 2006. *J Pediatr*;148:671-6
- 2) Hermans, M, et al. 2004. *Hum Mutat.* 23: 47-56.
- 3) Milverton Joanne et al. . *J Inherit Metab Dis*, 1-8

## VARIABILIDAD GENÉTICA ENTRE MESTIZOS Y POBLACIONES ÍNDIGENAS DE MEXICO BASADA EN TRES VARIANTES DE *ABCBI*.

Marisol López López<sup>1</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup>, Alma Faviola Favela Mendoza<sup>2</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>1</sup>, Gabriela Martínez Cortés<sup>2</sup>, Héctor Rangel-Villalobos<sup>2</sup>  
marisollopezlopez@gmail.com

<sup>1</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México (CDMX), México; <sup>2</sup>Instituto de Investigación en Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciéneqa, Universidad de Guadalajara (CUCiéneqa-UdeG), Jalisco, México.

Palabras clave: variantes genéticas, mestizos mexicanos, amerindios y farmacogenética.

**Introducción.** El gen *ABCBI* se localiza en 7q21.12 y codifica para la glicoproteína P (Pgp). Es un gen altamente polimórfico y con una gran variabilidad interétnica con >38 variantes genéticas en la región codificante. La Pgp es una proteína asociada a membrana miembro de la súper familia de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*). Las proteínas ABC contribuyen a la distribución de fármacos y xenobióticos mediante el bombeo de un gran número de compuestos estructuralmente diferentes al exterior de la célula. Las variantes genéticas más estudiadas de *ABCBI* son rs1128503 (c.1236C>T), rs2032582 (c.2677G>T/A) y rs1045642 (c.3435C>T). Actualmente, existen pocos reportes de estas variantes farmacogenéticas en mestizos y aún no se han estudiado poblaciones indígenas de México.

**Objetivo.** Describir la variabilidad genética de las tres variantes rs1128503, rs1045643 y rs2032583 del gen *ABCBI* en mestizos mexicanos de Yucatán y en siete poblaciones indígenas.

**Materiales y métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos se incluyeron un total de 273 voluntarios sanos: mestizos de Yucatán (n=26) y siete poblaciones indígenas de diferentes regiones geográficas de México: Tarahumara (n = 27); Mayo (n = 43); Huichol (n = 31); Purépecha (n = 45); Nahuatl (n = 26); Tojolabal (n = 34); y Maya (n = 41). Las variantes de *ABCBI* se determinaron con sondas TaqMan® mediante PCR tiempo real. Se utilizó estadística descriptiva para la estimación de frecuencias alélicas, genotípicas y la heterocigosidad. El análisis de desequilibrio de ligamiento, los haplotipos, y el equilibrio Hardy-Weinberg EHW se realizó mediante pruebas exactas utilizando los programas GDA, Arlequin, GenAlex y SNPAnalyzer.

**Resultados.** Se reportan las frecuencias alélicas de las tres variantes analizadas (Tabla 1). La distribución genotípica estuvo en equilibrio Hardy-Weinberg ( $p>0.051$ ) en las 8 poblaciones estudiadas. Para las variantes c.1236C>T y c.3435C>T, el genotipo más

frecuente fue C/T (30.8–65.4%), mientras G/T fue el genotipo más común para c.2677G>T/A (25.9–51.2%), seguido por G/G (3.2–47.1%) y T/T (7.0–35.5%). Se infirieron 12 haplotipos, siendo los más frecuentes TTT (24.0–59.6%) y CGC (17.7–44.9%), seguido por TGC (2.7–29.5%) y CAC (0–18.5%). Se estimó el grado de desequilibrio de ligamiento entre las variantes *ABCBI* en las 8 poblaciones estudiadas ( $D' > 0.4539$ ). Se observaron diferencias en las frecuencias alélicas de las variantes *ABCBI* entre las siete poblaciones indígenas (ANOVA Fst  $p < 0.0001$ ).

**Conclusiones.** Los resultados revelaron diferencias entre las ocho poblaciones mexicanas estudiadas, lo que permite predecir una significativa variabilidad en la respuesta a fármacos sustratos de *ABCBI* entre los individuos de estas poblaciones.

**Agradecimientos.** A los participantes del estudio, y a CONACyT proyecto No. 167261 a ML-L.

**Tabla 1.** Frecuencias alélicas de las variantes genéticas de *ABCBI* en la población mestiza y amerindias de México.

Mexican population	c.1236C>T (rs1128503)		c.2677G>T/A (rs2032582)			c.3435 C>T (rs1045642)	
	C	T	A	G	T	C	T
Tarahumara n= 27	0.5741	0.4259	0.1852	0.4815	0.3333	0.6296	0.3704
Mayo n= 43	0.4884	0.5116	0.0581	0.6163	0.3256	0.6047	0.3953
Huichol n= 31	0.3065	0.6935	0.1129	0.2742	0.6129	0.3871	0.6129
Purépecha n= 45	0.3333	0.6667	0.1667	0.5000	0.3333	0.7111	0.2889
Nahuatl n= 26	0.3077	0.6923	0.0000	0.4808	0.5192	0.4808	0.5192
Maya n= 41	0.4268	0.5732	0.0854	0.4634	0.4512	0.5732	0.4268
Tojolabal n= 34	0.6912	0.3088	0.0000	0.6912	0.3088	0.5882	0.4118
Mestizo SE (Southeast) n= 26	0.5962	0.4038	0.0385	0.6154	0.3462	0.4808	0.5192

### Bibliografía.

- Tovilla C., et al. 2014. Revista Brasileira de Psiquiatria; 36:227–232.
- Vargas G., et al. 2014. Mol Biol Rep.; 41(10):7023-9.
- Ortega A., et al. 2015. Pharmacogenomics J.; 16(3):286-92.
- González V. 2016. Pharm Res; 33:2644–2652.
- Escalante D., et al. 2014. Front Neurol; 5: 184.

## ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE c.3435T>C DE *ABCB1* SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ÁCIDO VALPROICO EN PACIENTES CON EPILEPSIA.

Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup>, Pablo Escobedo Cuevas<sup>1</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>1</sup>, Iris E. Martínez Juárez<sup>2</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>3</sup>, Helgi Jung Cook<sup>4</sup>, Marisol López López<sup>1</sup>.  
betoov@yahoo.com.mx

<sup>1</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México (CDMX), México; <sup>2</sup>Lab. de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN), CDMX, México; <sup>3</sup>Depto. de Neurogenética, (INNN), CDMX, México. <sup>4</sup>Lab. de Neuropsicofarmacología, INNN, Ciudad de México, México.

Palabras clave: *ABCB1*, ácido valproico, epilepsia.

**Introducción.** El ácido valproico (VPA) es un fármaco antiepileptico (FAE) de primera elección en el tratamiento de crisis parciales complejas. La variabilidad interindividual en el metabolismo a VPA puede ser consecuencia de las variantes en los genes que codifican para enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos. El gen *ABCB1* (*ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1*), codifica para la glicoproteína P la cual es un transportador de eflujo relacionado con la variación en la respuesta y distribución de fármacos incluidos los FAE. Diferentes estudios han reportado la asociación de las variantes de *ABCB1* c.1236T>C, c.3435T>C y la variante trialélica c.2677G>A/T con las concentraciones plasmáticas (Cp) de VPA, con resultados controversiales (1-3).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de variantes de *ABCB1* sobre con las Cp de VPA en pacientes con epilepsia.

**Métodos.** Siguiendo las consideraciones éticas se incluyeron 102 pacientes (31.6±11.12 años) con epilepsia tratados con VPA; 11 en monoterapia y 91 en politerapia. La genotipificación de *ABCB1* c.1236C>T, c.2677G>A/T, c.3435C>T se realizó por discriminación alélica mediante sondas TaqMan®. Las Cp de VPA se obtuvieron de los expedientes clínicos y se corrigieron por dosis-peso. Para el análisis estadístico, se compararon las Cp y las concentraciones corregidas de VPA con las diferentes variantes genéticas mediante la prueba t de Student.

**Resultados.** Para la variante *ABCB1* c.3435C>T se encontró que los pacientes homocigotos del alelo C (silvestre) presentaron mayores concentraciones corregidas de VPA (5.03±3.33) vs. los pacientes portadores del alelo T (homocigotos+heterocigotos); 3.58±1.68 y 3.84±2.14, respectivamente, p=0.006 (Tabla 1). No se encontró asociación entre la Cp, las

concentraciones corregidas y el resto de las variantes analizadas. Se determinaron 11 haplotipos y el análisis estadístico de los diplotipos no mostró diferencias significativas con las Cp y las concentraciones corregidas de VPA.

Tabla 1. Asociación de los genotipos de *ABCB1* c.1236T>C, c.2677G>A/T y c.3435T>C con concentraciones corregidas de VPA (n =102).

Gen	Variante	Genotipo	n	Concentración plasmática (µg/mL)	Concentración corregidas (µg/mL)/(mg/kg)	p
<i>ABCB1</i>	c.1236T>C	C/C	21	66.56 ± 24.76	4.09 ± 2.2	0.39
		C/T	50	62.31 ± 32.59	3.83 ± 2.52	
		T/T	31	70.19 ± 24.66	4.13 ± 2.08	
	c.2677G>A/T	G/G	19	58.98 ± 30.38	4.6 ± 2.44	0.18
		G/A	11	57.04 ± 28.39	3.19 ± 1.96	
		G/T	51	68.89 ± 29.69	4.04 ± 2.53	
		T/A	2	58.30 ± 14.28	2.17 ± 1.48	
		T/T	19	68.99 ± 26.14	3.80 ± 1.66	
	c.3435T>C	C/C	23	70.13 ± 25.95	5.03 ± 3.33	0.006
		C/T	53	61.71 ± 30.20	3.58 ± 1.68	
T/T		26	69.44 ± 28.20	3.84 ± 2.14		
		Diplotipo 1	6	65 ± 20.39	3.66 ± 1.23	0.29
		Diplotipo 2	47	61.50 ± 31.63	3.97 ± 2.6	
		Diplotipo 3	49	69.56 ± 26.65	4.02 ± 2.14	

**Conclusiones.** Los resultados de este estudio mostraron una asociación entre los portadores del genotipo CC de la variante *ABCB1* c.3435 C>T y el aumento de las concentraciones corregidas de VPA. La variante *ABCB1* c.3435C>T podría ser un biomarcador farmacogenético en pacientes con epilepsia bajo tratamiento con VPA.

**Agradecimientos.** CONACyT No. 167261.

### Bibliografía.

1. Manna I, et al. 2015. Seizure, 24, 124-126.
2. Shu-xia L, et al. 2015. Med. Sci. Monit. 21, 861-868.
3. Miao-Miao Z, et al. 2017. J. Hum. Genet. 62, 1009-1014.

## ASOCIACIÓN DE VARIANTES DEL GEN *ABCB1* CON ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE EN PACIENTES MEXICANOS

Jorge Luis Guerrero Camacho<sup>1</sup>; José de Jesús Flores Rivera<sup>2</sup>; Teresita Corona Vázquez<sup>2</sup>; Adriana Ochoa Morales<sup>1</sup>; David Dávila<sup>1</sup>; Leticia Martínez<sup>1</sup>; Alejandra Camacho<sup>1</sup>; Aurelio Jara Prado<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética; <sup>2</sup>Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México.

[jlgc13@yahoo.com.mx](mailto:jlgc13@yahoo.com.mx) Palabras clave: *Enfermedad desmielinizante, Glicoproteína P, variantes genéticas.*

**Introducción.** Las enfermedades desmielinizantes (ED) son enfermedades inflamatorias autoinmunes de etiología desconocida que provocan daños en la vaina de mielina de las fibras nerviosas del cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal. Las ED incluyen la esclerosis múltiple (EM), neuromielitis óptica (NMO), neuritis óptica (NO), mielitis transversal (MT) entre otras. Los polimorfismos C1236T, G2677T/A y C3435T del gen *ABCB1* reducen o aumentan el transporte de sustancias endógenas y exógenas como las citosinas y medicamentos por la glicoproteína P (Gp-P) en la barrera hematoencefálica, y actúan como factores de susceptibilidad en enfermedades neurodegenerativas.

**Objetivo.** Evaluar la asociación de los polimorfismos C1236T, G2677T/A y C3435T del gen *ABCB1* con enfermedad desmielinizante (ED) en pacientes mexicanos.

**Material.** Se genotipificaron los polimorfismos antes mencionados en 236 pacientes con ED (139 mujeres y 60 hombres) de los cuales 104 presentaron EM, 43 NMO, 37 NO y 15 síndrome clínico aislado. Se compararon contra 200 sujetos aparentemente sanos como controles de la población mestizo mexicana.

**Métodos.** La genotipificación se llevó a cabo mediante PCR-RFLP y secuenciación tipo Sanger. Se calcularon las frecuencias de genotipos, alelos, haplotipos y combinaciones de genotipos. Se calcularon los OR con intervalo de confianza al 95% y Chi cuadrada de Pearson; un valor de  $p < 0.05$  fue considerado significativamente estadístico.

**Resultados.** Ambos grupos se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. Los haplotipos más frecuentes fueron TTT (38%) y CGC (29%), igual que en poblaciones asiáticas. Se observó asociación a ED del alelo G2677 (OR= 1.78; IC95%= 1.14-2.79, P= 0.011); el genotipo GG2677 en hombres (OR= 2.76; IC95%= 1.15-6.58; P= 0.02), el genotipo GT2677 en mujeres (OR= 2.11; IC95%= 1.29-3.45; P= 0.003). Mientras que el genotipo TT2677 y el alelo A2677 resultaron de protección. Por lo que respecta a la variante C3435T se encontró asociación a ED para el genotipo CC3435 (OR= 1.82; IC95%= 1.15-2.91; P= 0.010), de igual manera se

encontró asociación con el alelo C3435 (OR= 1.77; IC95%= 1.09-2.91; P= 0.022), y cuando se comparó por género se encontró asociación en hombres pero no en mujeres con el genotipo CC3435 (OR= 3.65; IC95%= 1.46-9.11; P= 0.004). El alelo T3435 resultó asociado a protección contra ED. Se encontró asociación de la combinación de genotipos GG2677/CC3435 a ED (OR= 1.92; IC95%= 1.13-3.26; P= 0.015); mientras que el haplotipo CAT resultó de protección (OR= 0.16, IC95%= 0.03-0.57, P= 0.0006).

**Discusión.** En el presente estudio se observó asociación entre las variantes G2677T/A y C3435T, específicamente la combinación de genotipos GG2677/CC3435, del gen *ABCB1* y ED en la población mexicana analizada. En población asiática y caucásica española esta combinación de genotipos se ha reportado asociada al transporte lento de sustratos de Gp-P, mientras que el genotipo TT2677/TT3435 favorece el transporte normal. De acuerdo a lo conocido sobre la función de Gp-P y las asociaciones de sus variantes con enfermedades autoinmunes reportadas en otras series, nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que los sujetos portadores de este genotipo (GG2677/CC3435) tendrían alterado el tráfico de sustratos de Gp-P a nivel de la barrera hematoencefálica, causando acumulo de sustancias tóxicas endógenas y/o exógenas en el SNC, aumentando su riesgo de ED. Así mismo, estos hallazgos toman aún mayor relevancia ya que son la base para desarrollar protocolos encaminados a identificar sujetos en riesgo de ED, biomarcadores que ayuden a un diagnóstico oportuno y más certero y, al correlacionarlos con la evolución y respuesta a los medicamentos modificadores de la enfermedad, personalizar el tratamiento aterrizando la investigación básica en la práctica clínica con mejores modelos de diagnóstico y tratamiento de las ED.

**Conclusión.** El alelo G2677 y los genotipos GG2677 y CC3435 son factores de riesgo para desarrollar enfermedad desmielinizante en la muestra de población mexicana analizada.



## EFEECTO DEL BLOQUEO DEL NERVI INTERESCALÉNICO SOBRE LA EXPRESIÓN DE CITOCINAS DE RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA DE HOMBRO: ENSAYO CLÍNICO.

Gabriel Enrique Mejía Terrazas<sup>1,2,3\*</sup>, Michell Ruíz Suárez<sup>3</sup>, Felipe Vadillo Ortega<sup>4,5</sup>, Rebecca Elizabeth Franco y Bourland<sup>3</sup>, Eunice López Muñoz<sup>2\*\*</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Ángeles México, <sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, <sup>3</sup>Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", <sup>4</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, <sup>5</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica.

e mail: \*gisiby@yahoo.com.mx; \*\*astridkaryme2001@yahoo.com.mx

*Palabras clave: anestesia, expresión, citocinas, inflamación.*

**Introducción:** La anestesia regional tiene efecto en la respuesta neuroendócrina, en las funciones de las células inmunológicas y en la expresión génica de mediadores inflamatorios (incluyendo citocinas) con potenciales ventajas sobre la anestesia general balanceada (AGB)<sup>1,2</sup>. Una de las estrategias de anestesia regional para el control del dolor y reducción en el consumo de opioides en pacientes con cirugía de hombro es el bloqueo interescalénico (BIE), siendo el procedimiento guiado por ultrasonido (USG) el que se ha realizado con mayor seguridad y mayor efecto analgésico.

El objetivo del estudio fue comparar el efecto de la AGB y el BIE sobre la expresión de 16 citocinas involucradas en la respuesta inflamatoria sistémica y sobre la intensidad del dolor en pacientes sometidos a cirugía artroscópica de hombro.

**Material:** Transductor de ultrasonido 5-6 MHz (SonoSite MicroMaxx L25); Tubos BD Vacutainer código 368175 y 367844 (Becton Dickinson and Company); High Sensitivity Human Cytokine Magnetic Bead kit y lector de placas MagPix (Millipore Corporation); Immulite 1000 Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostic); pipetas Pasteur; tubos y gradilla de Wintrobe; hemoanalizador computarizado (Coulter LH 780 Hematology Systems, Beckman Coulter).

**Métodos:** Ensayo clínico controlado aleatorizado (Registro 38/13 del Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Rehabilitación y RBR-8bn3y2 del Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos), que incluyó 20 pacientes programados para cirugía artroscópica de hombro y que fueron asignados al grupo de AGB o al de BIE. La AGB fue inducida con fentanil 3 µg/Kg, cisatracurio besilato 0.15 mg/Kg y propofol 1.5 mg/Kg, administrados intravenosamente. El BIE se realizó bajo sedación con midazolam 0.4 mg/Kg y fentanil 1 µg/Kg; mediante USG se localizó el plexo braquial entre el músculo escalénico anterior y medio, y se administraron 2 mg/Kg de ropivacaina al 0.75% y 3 mg/Kg de lidocaina al 2%. Se evaluó la intensidad del dolor postoperatorio inmediato, a las 12 y 24 h mediante escala análoga visual. Se cuantificó la expresión de IL1α, IL1β, IL1RA, IL2, IL2RA, IL6, IL10, IL12, IL17, IP10, MCP1, MIP1α, MIP1β, TNFα, VEGF y EOTAXIN, así como la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva ultrasensible (PCRU) y conteo de leucocitos (LEU) antes, inmediatamente después y a las 24 h de la cirugía. Se realizó prueba U de Mann-Whitney para

evaluar diferencias entre los grupos y prueba de rangos de Friedman para evaluar diferencias en los 3 tiempos.

**Resultados:** La VSG, PCRU y LEU aumentaron significativamente a las 24 h después de la cirugía, sin embargo, el incremento de VSG (p=0.002) y de PCRU (p=0.000) fue menor en el grupo de BIE. sIL-2RA (p=0.041) e IL-12p40 (p=0.018) aumentaron significativamente en el postoperatorio inmediato en el grupo de BIE. El dolor posoperatorio inmediato mostró un incremento significativo (p=0.000) en el grupo de AGB.

**Discusión:** Nuestros resultados sugieren que la modificación de expresión en las citocinas y marcadores inflamatorios analizados se relacionan directamente con la técnica anestésica utilizada, ya que aún cuando ambas técnicas tuvieron efectos en la respuesta inmune (incremento de VSG, PCRU y LEU) durante el postoperatorio, los cambios fueron mayores en el grupo de AGB, en quienes además se observó una inmunosupresión caracterizada por niveles bajos de TNF-α, IP-10, MIP-1β y VEGF, aunque sólo IL-12p40 y sIL-2RA mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

**Conclusiones:** Las técnicas de anestesia regional, en particular el uso de bloqueos nerviosos usando anestésicos locales como el BIE, además de proveer analgesia postoperatoria, pueden regular la expresión de citocinas y mediadores de la inflamación que limitan el desarrollo de inflamación local y sistémica<sup>3</sup> con las potenciales implicaciones que pudiera tener en la reducción del riesgo de infección, así como propiciando una pronta cicatrización y recuperación de la función. Es importante la realización de un mayor número de estudios que analicen el impacto de los diversos fármacos y técnicas de anestesia sobre la expresión génica con la finalidad de seleccionar aquellos que produzcan menor impacto sobre la respuesta inflamatoria en los pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos.

**Agradecimientos:** Al Dr. Arturo Almazán y Dr. Francisco Cruz del servicio de medicina del deporte y de artroscopia del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### Bibliografía:

1. Eroglu M, Kokulu S, Koca HB, Demirbogan ME, Baki ED, Özcan Ö. (2016). Eklem Hstalik Cerrahisi 27:153-159.
2. Santos GJB, Machado IA, Kimiko SR. (2002). Rev Bras Anestesiologia 52:86-100.
3. Martin F, Martinez V, Mazoit JX, Bouhassira D, Cherif K, et al. (2008). Anesthesiology 109:484-490.

## LA TRANSDUCCIÓN ADENOVIRAL *IN VIVO* DEL GEN BMP-7 REVIERTE LA CIRROSIS HEPÁTICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN HÁMSTER

Daniel Cervantes-García<sup>1,2</sup>, Gissela Borrego-Soto<sup>6</sup>, Augusto Rojas-Martínez<sup>6</sup>, Liseth Rubí Albada-Muruato<sup>5</sup>, Eva Salinas<sup>2</sup>, Javier Ventura-Juárez<sup>3</sup>, Martín Humberto Muñoz-Ortega<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Departamento de Microbiología, <sup>3</sup> Departamento de Morfología, <sup>4</sup> Departamento de Química, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, Ags. México.

<sup>5</sup> Unidad Multidisciplinaria, Campus Ciudad Valles, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Ciudad Valles, SLP. México.

<sup>6</sup> Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, NL, México.

Contacto: mhmunoz@correo.uaa.mx

*Palabras clave: Proteína morfogenética de hueso-7, cirrosis, miofibroblastos*

**Introducción.** La cirrosis es el resultado de agresiones continuas al hígado, ya sea por agentes biológicos y tóxicos (1). Bajo un insulto constante, la presencia del factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ , favorece la activación de miofibroblastos, responsable de la deposición de colágeno tipo I (Col-I) (2). La unión de TGF- $\beta$  a su receptor activa la señal SMAD-2, -3 puede ser antagonizada por la unión de la proteína morfogenética de hueso (BMP)-7 que inicia la vía SMAD-5, -8 (3).

En el presente estudio se analizó el efecto de la terapia génica con el gen de la proteína morfogenética de hueso (BMP)-7 en un vector adenoviral (Ad-BMP-7) en un modelo de cirrosis en hámster.

**Material.** Se emplearon 20 hámsteres macho (*Mesocricetus auratus*) divididos en 4 grupos: control, cirrótico, placebo, BMP-7. El vector adenoviral no replicante fue generado con el sistema Ad-Easy.

**Métodos.** La inducción de cirrosis se realizó por 18 semanas por administración de tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) administrado vía intraperitoneal a 50 mg/kg dos aplicaciones/semana. Se valoraron los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y albúmina. El tejido hepático se analizó mediante hematoxilina y eosina para evaluar el parénquima, y rojo Sirio para determinar el contenido de Col-I, principalmente. La expresión de BMP-7 y  $\alpha$ -actina de musculo liso (SMA) en células hepáticas se detectó por inmunohistoquímica. El Western blot se empleó para la determinación de BMP-7 y colágeno tipo I. Finalmente, el nivel de expresión de la metaloproteinasas (MMP)-13 y el inhibidor tisular de MMP (TIMP)-2 fue determinado por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

**Resultados.** El tratamiento con el Ad-BMP-7 redujo de manera significativa los niveles de AST, además se recuperaron los valores de albúmina sérica. Se

detectó una reducción significativa de los depósitos de colágeno tipo I en el grupo tratado con Ad-BMP-7, éste hallazgo tuvo asociación con el incremento de la expresión de BMP-7 (figura 1). Los depósitos de colágeno se redujeron significativamente al compararlos con el grupo cirrótico. Ésta terapia redujo la población de células  $\alpha$ -SMA positivas en un 31.7% al compararla con los animales con tratamiento placebo. La transducción adenoviral activamente incrementó la expresión de MMP-13 y redujo la expresión de TIMP-2.

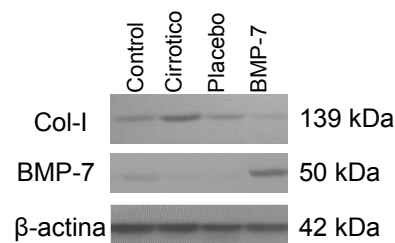


Fig. 1. Western blot para la valoración de Col-I y BMP-7, se empleó  $\beta$ -actina como proteína de referencia.

**Discusión.** La administración del AD-BMP-7 generó un proceso de reversión de la fibrosis hepática y la recuperación parcial de su función.

**Conclusiones.** La terapia génica con Ad-BMP-7 es un potencial candidato para la disminución de la fibrosis en el hígado.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue apoyado por el proyecto CB 241312 de CONACYT.

### Bibliografía.

- Muir AJ. 2015. *Clin Ther.* 37: 1822-1836.  
 Kang M, Zhao L, Ren M, Deng M, Li C. 2015. *Int J Clin Exp Med.* 8: 20463-20471.  
 Wang S, Hirschberg R. 2004. *J Biol Chem.* 279: 23200-23206.

## IDENTIFICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS *CYP2C9\*2* Y *CYP2C9\*3* EN PACIENTES MAYA-MESTIZOS CON DIABETES TIPO 2

Aurea Acosta-Tun<sup>1</sup>, Bárbara Peña-Espinoza<sup>1</sup>, Katy Sánchez-Pozos<sup>2</sup>, Guadalupe Ortiz-López<sup>2</sup>, Marta Menjivar<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán (PC&TY), Mérida, Yucatán, México

<sup>2</sup>Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, CDMX, México

<sup>3</sup>Unidad de Medicina Personalizada UNAM en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

Autor para correspondencia: [menjivar@unam.mx](mailto:menjivar@unam.mx)

*Palabras clave:* diabetes tipo 2, sulfonilureas, *CYP2C9*.

**Introducción.** La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por disminución en la secreción de insulina o resistencia a la misma (1). Se considera un problema nacional de salud, la región sur tiene la prevalencia más alta de DT2 (10.2%) superando la media nacional (9.4%) (ENSANUT 2016). El tratamiento farmacológico en la DT2 tiene como propósito controlar la glicemia, mantener el control metabólico, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. Dentro de los tratamientos farmacológicos más recetados a nivel nacional para el control de DT2 se encuentran las sulfonilureas (2). Este grupo de hipoglucemiantes orales son metabolizados por la enzima *CYP2C9*, por lo cual la eficacia del tratamiento depende de la variación en el gen que codifica para esta enzima, el cual es altamente polimórfico (2). Aquellos que portan alguno de los polimorfismos *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3*, denominados metabolizadores lentos, dado que presentan disminución en la actividad de la enzima, que resulta en mayores concentraciones del fármaco en plasma lo cual conduce a eventos adversos (EA) y abandono del tratamiento (3). El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia alélica de los polimorfismos *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* en la población población maya-mestiza con DT2

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo en 147 adultos maya-mestizos con diagnóstico temprano de DT2, se contó con la autorización del Comité de Ética del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán y con el consentimiento firmado de los participantes. Se obtuvieron datos sociodemográficos, somatométricos, farmacológicos, de adherencia terapéutica y bioquímicos. Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el Hospital Juárez de México (HJM). Los métodos se basan en los criterios establecidos por la National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) garantizando la precisión intraanálisis e interanálisis. La extracción de DNA genómico se realizó a partir de sangre total mediante la técnica de Miller et. al. (4), se cuantificaron en el espectrofotómetro *NanoDrop Lite*®, la integridad fue verificada en geles de agarosa al 1%. Para la genotipificación se utilizaron sondas *TaqMan*® en el equipo qPCR *CFX96™ Real-Time System C1000™ Thermal Cycler* Marca BIO-RAD. El 10% de las muestras fueron genotipificadas por duplicado. Los

resultados fueron analizados con el paquete estadístico SPSS version 21.

**Resultados y Discusiones.** Los resultados de control metabólico mostraron que solo el 40% de los participantes tenía control glicémico. En cuanto al tratamiento farmacológico, 83% contaba con tratamiento, 61% de los participantes que estaban en tratamiento con glibenclamida presento EA, principalmente hipoglucemia. La frecuencia del alelo de riesgo para *CYP2C9\*2* fue de 11% y mientras que para *CYP2C9\*3* fue del 4%, ambas distribuciones genotípicas cumplen con el equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ ). Al comparar las frecuencias alélicas de *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* con las frecuencias reportadas por nuestro equipo de trabajo en la población maya (5) se obtuvieron diferencias significativas con el polimorfismo *CYP2C9\*2* ( $\chi^2$  8.86,  $P=0.0029$ ), la elevada frecuencia del alelo de riesgo en la población mestiza, pudiera afectar la adherencia al tratamiento, ya que en la población maya hay mayor apego terapéutico (70%) en comparación con la maya-mestiza (19%), esto debido a que esta variante se ha asociado con más EA. De igual manera en este estudio se encontró que los portadores de la variante de *CYP2C9\*3* tenían mayores concentraciones de glucosa en ayuno ( $P=0.003$ ).

### Conclusiones

La frecuencia alélica *CYP2C9\*2* de la población maya-mestiza fue mayor a la reportada en la población maya, lo cual coincide con mayor presencia de EA y desapego terapéutico en esta población mestiza. Estos estudios de farmacogenética permitirían al paciente con DT2 una terapia individualizada, con ello mejorar el control metabólico y la adherencia terapéutica

**Agradecimientos.** PAIP 5000-9110, Becario CONACYT (832636)

### Bibliografía

- Riddle M, et al. *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. 2018. *Diabetes Care*. Vol 41: S1-S156.
- Rodríguez N, Cuautle P, Castillo F, Molina J. *Identification of genetic variants in pharmacogenetic genes associated with type 2 diabetes in a Mexican-Mestizo population*. 2017. *Biomed Rep*. Vol 7: 21-28.
- Shu Z, Zhi Z, Min H. *Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance*. 2010. *Toxicology*. Vol 278:165-188.
- Miller S, Dykes D, Polesky H. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. 1988. *Nucleic Acids Res*. Vol 16: 1215.
- Sánchez K, et al. *Genetic variability of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 in seven indigenous groups from Mexico*. 2016. *Pharmacogenomics*. Vol 10: 2016-0099.

## ELEMENTOS DE MORFOLOGÍA: DESCRIBIENDO EL FENOTIPO EN EL MÉXICO ANTIGUO

Dr. Mario René Romero González, Coordinación de la Consulta Externa  
Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, ciudad de México  
[quasipoeta@gmail.com](mailto:quasipoeta@gmail.com)

*Palabras claves: descripción, fenotipo, dismorfia*

**Introducción.** El estudio del fenotipo en el aprendizaje y/o reforzamiento de la genética clínica nos permite reunir las características que integran un diagnóstico muchas veces, detallando la morfología de una expresividad que puede ser variable <sup>(1)</sup>. Allanson y otros <sup>(2),(3),(4),(5),(6)</sup>, en el 2006, se reunieron por primera vez para determinar qué términos deberían ser empleados al describir el fenotipo y evitar así, confusiones en la nomenclatura. Posteriormente vendría una segunda reunión en donde quedarían incluidos los elementos de la morfología de las estructuras cráneo faciales, como se detalla en cada artículo, <sup>(2),(3),(4),(5),(6)</sup>. Además se contó con la creación de un libro que resume cada descripción, hoy, indispensable para su consulta <sup>(7)</sup>. Esto nos permite a los clínicos tener una mayor precisión descriptiva obligándonos al empleo correcto de estos términos, evitando confusión que se podrá reflejar en una mejor comprensión del fenotipo. Partiendo de lo anterior y continuando con la búsqueda de dismorfias en las antiguas culturas, presentamos una breve revisión de la antropología mexicana.

**Objetivo.** Analizar el fenotipo de diversas esculturas del México antiguo MA que muestran características de dismorfias sugestivas de un diagnóstico clínico genético.

**Material.** Esculturas antropomorfas del MA elaboradas en piedra, o barro, entre los periodos del 1200 aC al 1500 dC, de la colección del Museo Amparo de Puebla, comprendiendo las culturas: olmecas, del occidente de México, Tlatilco, Michoacán, el sur de Veracruz, entre otras.

**Método.** Descriptivo: revisión por observación del fenotipo basándonos en los elementos de morfología <sup>(7)</sup>, siguiendo una cronología en los periodos.

**Resultados.** Presentamos los hallazgos descriptivos del fenotipo de 24 personajes del MA, unas veces sugestivos de dismorfia en otros, confirmando un diagnóstico por la evidencia de la malformación labrada en piedra o modelada en barro. Del periodo preclásico podremos apreciar comisuras palpebrales oblicuas hacia arriba con estrechez de la fisura, narinas antevertidas, columna corta, occipucio aplanado y/o disminución del diámetro antero-posterior del cráneo, o una deformidad cérvico-dorsal. En otros personajes: labios delgados o prominentes; asimetría de estructuras faciales, o unas gemelas siameses bicéfalas; una cabeza con labio inferior hendido e hipoplasia del tercio medio facial; personajes con diversas displasia óseas. Del periodo clásico y post-clásico: presencia de varios jorobados sugiriendo anomalías dorsales con asimetría facial o sin ella, otro con un evidente enanismo, fisura

palpebral corta e hipoplasia del tercio medio facial, o una mujer con diversas dismorfias cráneo faciales, entre otros.

**Discusión.** La expresión artística de estas culturas posee su carta de presentación fenotípica por ello, podemos identificar o diferenciar una escultura olmeca de una de Tlatilco, o con las del occidente y/o sureste mexicano, por citar solo algunos ejemplos. Estos rasgos fenotípicos pueden estar acompañados de dismorfias como las citadas aquí, permitiendo identificar anomalías y emitir un diagnóstico clínico genético <sup>(1)</sup>. Los personajes de la vida diaria hoy están presentes en piedra o barro, su representación incluye a dignatarios y gente común, teniendo a nuestro juicio un lugar relevante, los enfermos con dismorfias considerados como tocados por los dioses <sup>(8)</sup>, siendo común la presencia de jorobados y albinos en los palacios y en la sociedad religiosa del momento. <sup>(8)</sup>.

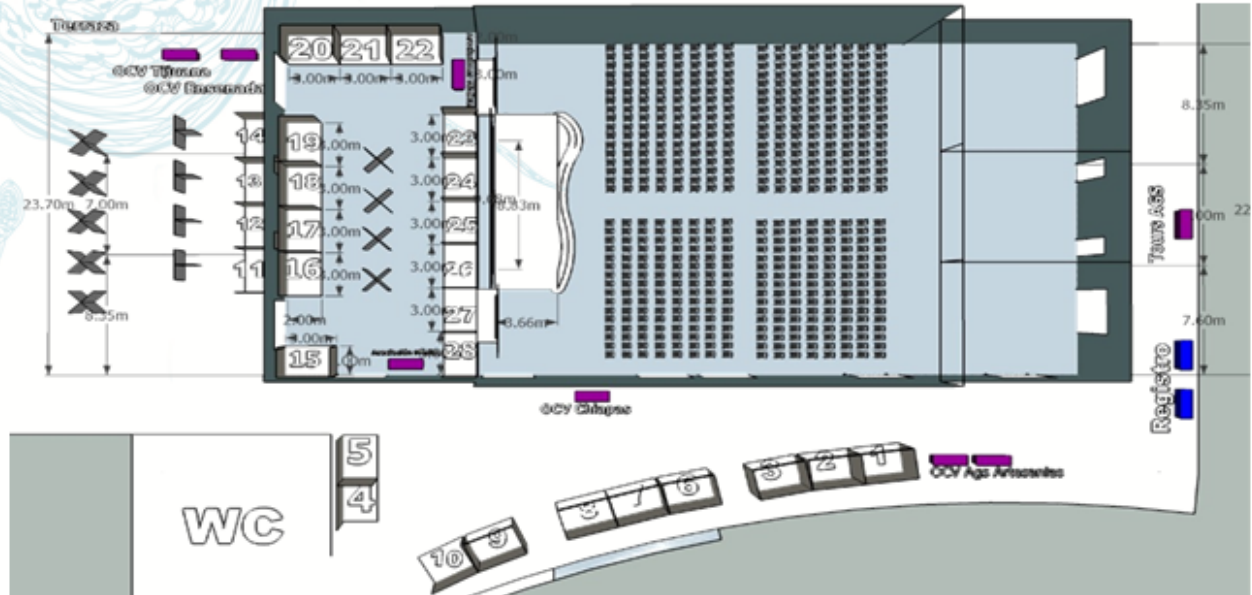
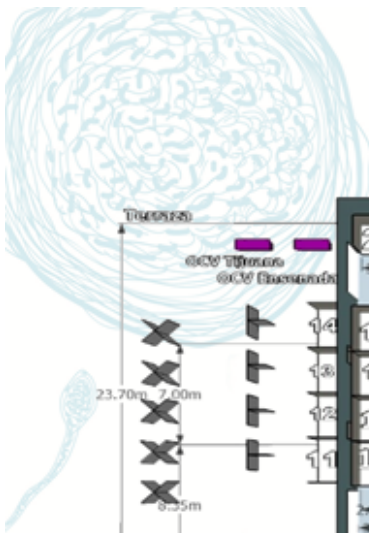
**Conclusiones.** La presencia de Craneosinostosis, Labio Hendido, Acondroplasia, o Displasias Óseas, son algunos de los diagnósticos encontrados en esta muestra. El arte Mesoamericano nos cautiva por su belleza y esplendor, forma parte del Patrimonio Cultural de la Humanidad, una invaluable contribución del MA al mundo. Cada cultura tuvo su estilo propio, las esculturas se expresan por sí solas. El empleo de los elementos de morfología puede simplificar la descripción de los hallazgos. Sigamos cultivando cada día el gusto de hacer clínica disfrutando su estrecha relación con el arte, descubriendo los secretos clínicos que tiene el arte del México Prehispánico.

### **Bibliografía.**

1. Jons KL, Jones MC, del Campo M, Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7 Edition, Elsevier, Saunders, 2013, USA.
2. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. 2009. Elements of Morphology: Standard of Terminology for the head and face. Am J Med Genet Part A 149 A: 6-28.
3. Hall BD, Graham JM, Cassidy SB, Opitz JM. 2009. Elements of Morphology: Standard Terminology for the Periorbital Region. Am J Med Genet Part A 149 A: 29-39.
4. Hunter A, Frias J, Gillissen-Kaesbach G, Hughes H, Jones K, Wilson L. 2009. Elements of Morphology: Standard Terminology of the Ear. Am J Med Genet Part A 149 A: 40-60.
5. Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall J, Méhes K, Patton M, Stevenson R. 2009. Elements of Morphology: Standard Terminology of the Nose and Philtrum. Am J Med Genet Part A 149 A: 61-76.
6. Carey JC, Cohen MM Jr., Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. 2009. Am J Med Genet Part A 149 A: 77-92.
7. Elements of Morphology. Human Malformation Terminology. National Human Genome Research Institute. 2009. FDNA.
8. Escalante GP, El Arte Prehispánico, Edit Conaculta, México, 2013.



# Patrocinadores



 1-2	 3	 4	 4	 6
 7	 8	 9	 10	 11
 12	 13	 14	 16	 16
 19	 22	 23	 25-26	 27
 Asesoramiento genético para las familias mexicanas	 Asesorario para insertar		 CENTRO ESPECIALIZADO EN GENÉTICA	

## XLIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA.

Aguascalientes. 26 de noviembre al 01 de diciembre 2018



Asociación Mexicana de Genética Humana, A.C.