

XLV
**CONGRESO
NACIONAL**
de Genética Humana
Modalidad Virtual

**9 al 13
NOVIEMBRE**



2020
MEMORIAS

www.amgh.org.mx



AMGH
ASOCIACIÓN MEXICANA
DE GENÉTICA HUMANA

MESA DIRECTIVA

2020-2021



José Elías García Ortiz
PRESIDENTE

Doctorado en Genética Humana.
Encargado de la Dirección de Educación
e Investigación en Salud UMAE HGO-CMNO, IMSS.
Jefe de Laboratorio.
División de Genética - CIBO - IMSS.



Juana Inés Navarrete Martínez
VICEPRESIDENTE

Médico Especialista en Genética Médica.
Servicio en Genética, Hospital Central Sur
de Alta Especialidad, PEMEX.



Lisette Arnaud López
SECRETARIA

Doctorado en Genética Humana.
Servicio de Genética Médica - División
de Pediatría, Nuevo Hospital Civil de
Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca".



Melva Gutiérrez Angulo
TESORERA

Doctorado en Genética Humana.
Profesor Investigador Titular B
Departamento de Ciencias de la Salud.
Centro Universitario de los Altos
Universidad de Guadalajara.



David Eduardo Cervantes Barragán
VOCAL CENTRO

Médico Especialista en Genética Médica.
Servicio en Genética, Hospital Central Sur
de Alta Especialidad, PEMEX.
Facultad Mexicana de Medicina.
Universidad La Salle.



Marcela Fragoso Benítez
VOCAL NORTE

Médico Especialista en Genética Médica.
Servicio en Genética, DIF Ciudad Madero
Taumalipas.
Research Assistant FDNA.
Universidad La Salle.



Alejandro Gaviño Vergara
VOCAL SUR

Médico Especialista en Genética Médica.
Jefatura de Enseñanza e Investigación.
Servicio de Genética CRIT Quintana Roo.



Paulina Elizabeth Calderillo Cabrera
VOCAL OCCIDENTE

Médico Especialista en Genética Médica.
Servicio de Genética
Hospital Materno Celaya.
Hospital MAC

BIENVENIDA

2020-2021

XLV
CONGRESO
NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual



Dr. en C. José Elías García Ortiz

P R E S I D E N T E

Asociación Mexicana de Genética Humana A.C.

Muy estimados congresistas:

En nombre del Consejo Directivo de la Asociación Mexicana de Genética Humana les doy la más cordial bienvenida al XLV Congreso Nacional de Genética Humana en su modalidad virtual.

Sin duda nos enfrentamos, como sociedad, a uno de los retos más grandes en salud de la última centuria. La pandemia que padecemos desde el inicio de este año 2020, nos ha obligado a confinarnos en entornos seguros, a tomar medidas de distancia social y modificar nuestros hábitos de higiene con la finalidad de mantenernos a salvo del virus Sars-Cov2; pero también nos ha permitido expandir nuestra creatividad, nuestros medios de comunicación y de aprendizaje. Es de conocimiento general que las actividades académicas y sociales de la AMGH se han adaptado a la nueva normalidad, sin mermar la calidad y calidez características de nuestras reuniones.

En concordancia con las actividades realizadas durante el año, estamos listos para celebrar nuestro Congreso Nacional en modalidad virtual a través de nuestra página oficial www.amgh.org.mx en donde aprovecharemos la tecnología para expandir nuestras reuniones académicas desde el primer fin de semana de octubre con 6 cursos precongresos de especialización, acudiremos a nuestro tradicional curso precongreso para alumnos de pregrado y tendremos una semana completa de actividades transcongreso que incluyen cuatro actividades sociales para fortalecer nuestra capacidad de trabajo en equipo, diversión y de ingenio intelectual, del 9 al 14 de noviembre. Hemos preparado simposios, sesiones plenarias y espacios para presentación de trabajos libres, por primera vez, en modalidad virtual así como una exhibición comercial innovadora. Confiamos en que la experiencia virtual del congreso será inolvidable y lo más cercana posible a un evento presencial, todo el Consejo Directivo hemos trabajado estrechamente con el equipo de producción para ofrecerles un evento de calidad total.

Como entes gregarios que somos, es innegable que extrañaremos vernos en las límpidas playas de la bahía de La Paz y disfrutar de su increíble gastronomía y la calidez de sus habitantes. No perdamos la esperanza de encontrarnos allá en 2021.

CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN PRECONGRESO

Curso de especialización
Precongreso

1 de 6

03 de Octubre

Desórdenes congénitos de la glicosilación.

Coordinadores: | *Dr. Jaime Asael Lopez Valdez
Dr. Iván Martínez Duncker Ramírez
Dra. Carla Gabriela Asteggiano*

Curso de especialización
Precongreso

2 de 6

10 de Octubre

Diagnóstico citogenómico en cáncer.

Coordinadores: | *Dra. Melva Gutierrez Angulo
Dra. Maria de la Luz Ayala Madrigal*

Curso de especialización
Precongreso

3 de 6

17 de Octubre

Actualización en diagnóstico prenatal.

Coordinadores: | *Dra. Dora Gilda Mayén Molina
Dra. Gabriela Azucena Arenas Pérez*

Curso de especialización
Precongreso

4 de 6

24 de Octubre

Desórdenes del desarrollo sexual.

Coordinadores: | *Dr. Alejandro Gaviño Vergara
Dr. José Elías García Ortiz*

Curso de especialización
Precongreso

5 de 6

31 de Octubre

Abordaje integral del paciente con talla baja de origen genético.

Coordinadores: | *Dr. Alan Cardenas Conejo
Dra. Paulina Elizabeth Calderillo Cabrera*

Curso de especialización
Precongreso

6 de 6

07 de Noviembre

Anomalías congénitas.

Coordinadores: | *Dra. Jazmin Arteaga Vazquez
Dr. Osvaldo Mutchinick Baringoltz*

CURSO TRADICIONAL PRECONGRESO



XLV
CONGRESO
NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

Curso Tradicional
Precongreso

**CLÍNICA Y
HERRAMIENTAS
DIAGNOSTICAS EN
GENÉTICA HUMANA**

Transmisión en vivo
**Domingo 8 Lunes 9
Noviembre**

Consumo personalizado hasta
el **13 de mayo** de 2021

! Registro indispensable:
www.amgh.org.mx



08 y 09 de Noviembre

**Clínica y herramientas
diagnósticas en genética humana.**

Coordinadores: | *Dr. José Elías García Ortiz*
Dra. Melva Gutierrez Angulo
Dra. Lisette Arnaud López

DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN

Curso de Especialización
Precongreso 1 de 6

03 de Octubre



The poster features a red DNA double helix on a dark background. At the top left, it says 'XLV CONGRESO NACIONAL de Genética Humana Modalidad Virtual'. Below that, '1 de 6 Curso de especialización Precongreso'. The main title is 'DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN'. It specifies 'Transmisión en vivo' on 'Sábado 3 Octubre' from '08:00 a 14:00hrs'. A QR code is at the bottom right, and the website 'www.amgh.org.mx' is at the bottom left. A small circular logo is in the top right corner.

08:00 a 08:50 **Examen: Inicial.**

08:50 a 09:00 **Protocolo: Bienvenida.**

09:00 a 09:40 **Conferencia: Introduction to glycosylation.**
Dr. Iván Martínez Duncker Ramírez | Human Glycobiology and Molecular Diagnosis Lab, Cell Dynamics Research Center, Mexico.

09:40 a 10:20 **Conferencia: Congenital Disorders of Glycosylation type I.**
PhD Hudson Freeze | Director Human Genetics Program, SBP Medical Discovery Institute, USA.

10:20 a 11:00 **Conferencia: Congenital Disorders of Glycosylation type II (trafficking and homeostasis).**
ScD Francois Foulquier | Université de Lille, France.

11:00 a 11:40 **Conferencia: GPI-anchor deficiencies.**
PhD. Taroh Kinoshita | Professor in Osaka University Immunology Frontier Research Center, Japan.

11:40 a 12:00 **Receso: 20 minutos.**

12:00 a 12:40 **Conferencia: Diagnostic and therapeutic strategies.**
MD PhD Eva Morava-Kozicz | Mayo Clinic

12:40 a 13:20 **Conferencia: Clinical Management of CDGs.**
MD PhD Andrew C. Edmondson | Metabolic Disease Program, Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia.

13:20 a 14:20 **Receso: 60 minutos.**

14:20 a 15:00 **Conferencia: Multiple Hereditary Exostosis.**
Dra. Carla Gabriela Asteggiano | Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO); Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Universidad de Córdoba, Argentina

15:00 a 15:40 **Conferencia: Dystroglycanopathies.**
PhD Kevin P Campbell | Iowa University - Howard Hughes Medical Institute

15:40 a 16:40 **Interacción: Preguntas y respuestas.**

16:40 **Examen: Examen Final.**

DIAGNÓSTICO CITOGENÓMICO EN CÁNCER

Curso de Especialización
Precongreso 2 de 6

10 de Octubre



XLV
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

2 de 6 Curso de especialización
Precongreso

**DIAGNÓSTICO
CITOGENÓMICO
EN CÁNCER**

Transmisión en vivo
**Sábado 10
Octubre**
08:00 a 14:30hrs

Consumo personalizado hasta
el 13 de mayo de 2021

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx



07:00 a 08:00 Examen: Inicial

08:15 a 08:30 Conferencia: Bienvenida

Dr. José Elías García Ortiz | División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

08:30 a 09:00 Conferencia: Introducción a la Cito genómica

QFB Luz María Garduño Zarazúa | Hospital de Pediatría, CMNSXXI-IMSS. Ciudad de México.

09:00 a 09:30 Conferencia: Nomenclatura cito genómica en cáncer

MC Alicia Beatriz Cervantes Peredo | Hospital General de México; Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México.

09:30 a 10:00 Conferencia: Rearreglos cito genómicos en tumores hematológicos

Dr. Juan Ramón González García | Laboratorio de Cito genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

10:00 a 10:30 Conferencia: Rearreglos cito genómicos en tumores sólidos

Dra. Silvia Vidal Millán | Investigador en Ciencias Médicas C, Clínica de Cáncer Hereditario del Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

10:30 a 11:00 Conferencia: Cariotipo convencional y FISH en el diagnóstico de cáncer

Dra. Lucina Bobadilla Morales | Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Laboratorio de Cito genética, Hospital Civil de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco.

11:00 a 11:30 Receso: 30 minutos

11:30 a 12:00 Conferencia: Deleciones y duplicaciones en cáncer: utilidad de la técnica MLPA

Dra. en C. Lisa Ximena Rodríguez Rojas | Servicio de Genética Clínica y Oncogenética Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

12:00 a 12:30 Conferencia: Deleciones y duplicaciones en cáncer: utilidad de los microarreglos

Dra. en C. Ruth Maribel Forero Castro | Escuela de Ciencias Biológicas, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Colombia.

DIAGNÓSTICO CITOGENÓMICO EN CÁNCER

Curso de Especialización
Precongreso **2 de 6**

12:30 a 13:00 Conferencia: Aplicación de la secuenciación en el diagnóstico de cáncer

Dra. Carmen Alaez Verson | Jefa del Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Miembro del sistema Nacional de Investigadores Nivel 2

13:00 a 13:30 Conferencia: El uso de la citogenómica en el diagnóstico de enfermedad residual mínima

Dr. Carlos A. Tirado | Jefe del Laboratorio de Citogenética, Baylor Scott & White Health Center. Temple, Texas, Estados Unidos.

13:30 a 14:00 Conferencia: Marcadores citogenómicos predictivos en terapia contra cáncer

Dra. Talía Wegman Ostrosky | Investigadora en Ciencias Médicas D, Instituto Nacional de Cancerología. Directora de la Clínica de Cáncer Hereditario del Centro Oncológico Internacional. Ciudad de México.

14:00 a 14:30 Interacción: Preguntas y respuestas

14:30 Examen: Final

DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN

Curso de Especialización
Precongreso 1 de 6

03 de Octubre

XLV
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

1 de 6 Curso de especialización
Precongreso

DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN

Transmisión en vivo
Sábado 3 Octubre
08:00 a 14:00hrs

Consumo personalizado hasta el 13 de mayo de 2021

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

08:00 a 08:50 **Examen: Inicial.**

08:50 a 09:00 **Protocolo: Bienvenida.**

09:00 a 09:40 **Conferencia: Introduction to glycosylation.**
Dr. Iván Martínez Duncker Ramírez | Human Glycobiology and Molecular Diagnosis Lab, Cell Dynamics Research Center, Mexico.

09:40 a 10:20 **Conferencia: Congenital Disorders of Glycosylation type I.**
PhD Hudson Freeze | Director Human Genetics Program, SBP Medical Discovery Institute, USA.

10:20 a 11:00 **Conferencia: Congenital Disorders of Glycosylation type II (trafficking and homeostasis).**
ScD Francois Foulquier | Université de Lille, France.

11:00 a 11:40 **Conferencia: GPI-anchor deficiencies.**
PhD. Taroh Kinoshita | Professor in Osaka University Immunology Frontier Research Center, Japan.

11:40 a 12:00 **Receso: 20 minutos.**

12:00 a 12:40 **Conferencia: Diagnostic and therapeutic strategies.**
MD PhD Eva Morava-Kozicz | Mayo Clinic

12:40 a 13:20 **Conferencia: Clinical Management of CDGs.**
MD PhD Andrew C. Edmondson | Metabolic Disease Program, Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia.

13:20 a 14:20 **Receso: 60 minutos.**

14:20 a 15:00 **Conferencia: Multiple Hereditary Exostosis.**
Dra. Carla Gabriela Asteggiano | Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO); Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Universidad de Córdoba, Argentina

15:00 a 15:40 **Conferencia: Dystroglycanopathies.**
PhD Kevin P Campbell | Iowa University - Howard Hughes Medical Institute

15:40 a 16:40 **Interacción: Preguntas y respuestas.**

16:40 **Examen: Examen Final.**

ACTUALIZACIÓN EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Curso de Especialización
Precongreso **3 de 6**

17 de Octubre



XLV
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

3 de 6 Curso de especialización
Precongreso

ACTUALIZACIÓN EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Transmisión en vivo
Sábado 17 Octubre
08:00 a 14:00hrs

Consumo personalizado hasta el 13 de mayo de 2021

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx



07:00 a 07:55 **Examen: Inicial**

07:55 a 08:00 **Conferencia: Bienvenida**

Dr. José Elías García Ortiz | División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

08:00 a 08:30 **Conferencia: El ayer y el ahora en Diagnóstico Prenatal**

Dra. Dora Gilda Mayén Molina | Unidad de Genética, Hospital Ángeles Estado de México

08:30 a 09:00 **Conferencia: Tamizaje preconcepcional como primer abordaje de las parejas con riesgo genético**

Dra. Monica Aguinaga Rios | Instituto Nacional de Perinatología,

09:00 a 09:30 **Conferencia: Tamiz bioquímico de primer y segundo trimestres**

Dra. Patricia Grether González | Laboratorio Diagen, Centro Médico ABC, Colegio de Bioética. Ciudad de México.

09:30 a 10:00 **Conferencia: Diagnóstico y tamizaje prenatal no invasivo. DNA fetal**

Dra. Gabriela Azucena Arenas Pérez | Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, Estado de México.

10:00 a 10:30 **Conferencia: Advances in Prenatal Diagnosis: from karyotype to next generation sequencing**

M.Sc. Ph.D. Brynn Levy | Professor of Pathology & Cell Biology at CUMC.

10:30 a 11:00 **Receso: 30 minutos**

11:00 a 11:30 **Conferencia: Integración del ultrasonido y nuevas tecnologías de imagen en diagnóstico prenatal**

Dr. Ricardo Juan García Cavazos | Director de Enseñanza, Hospital General de México, CDMX.

11:30 a 12:00 **Conferencia: Estudio genético de las Displasias esqueléticas a través de ultrasonido estructural de segundo trimestre**

Dra. Leticia Flores Gallegos | Hospital Ángeles Puebla.

12:00 a 12:30 **Conferencia: Cirugía fetal en México**

Dr. Gerardo Sepúlveda González | Instituto Mexicano de Medicina y Cirugía Fetal Christus Muguerza, Monterrey, NL.

ACTUALIZACIÓN EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Curso de Especialización
Precongreso **3 de 6**

12:30 a 13:00 Conferencia: Aspectos bioéticos en Diagnóstico Prenatal

Dra. María de Lourdes González del Rincón | Facultad de Bioética, Universidad Panamericana.

13:00 a 13:45 Interacción: Preguntas y respuestas

Dra. Dora Gilda Mayén Molina | Unidad de Genética, Hospital Ángeles Estado de México

13:45 Examen: Final

DESÓRDENES DEL DESARROLLO SEXUAL

Curso de Especialización
Precongreso 4 de 6

24 de Octubre

XLV
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

4 de 6 Curso de especialización
Precongreso

DESÓRDENES DEL DESARROLLO SEXUAL

Transmisión en vivo
Sábado 24 Octubre
08:00 a 14:00hrs

Consumo personalizado hasta el 13 de mayo de 2021

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

07:00 a 07:50 **Examen: Inicial.**

07:50 a 08:00 **Protocolo: Bienvenida.**

08:00 a 08:40 **Conferencia: Bases moleculares y clasificación de los desórdenes del desarrollo sexual.**

*Dr. José Elías García Ortiz | División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.
Dr. Alejandro Gaviño Vergara | CRIT-Quintana Roo. Cancún, Q. Roo*

08:40 a 09:20 **Conferencia: La diferenciación sexual y el cerebro humano. Factores genéticos y epigenéticos.**

Dra. Clara Eugenia Arteaga Díaz | Investigadora y docente Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

09:20 a 10:00 **Conferencia: Evaluación del recién nacido con DDS.**

Dr. Gil Guerra Junior | Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação do Sexo (GIEDDS), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

10:00 a 10:20 **Receso: 20 minutos.**

10:20 a 11:00 **Conferencia: Sex development and functional genomics: New strategies to understand the function of genes involved.**

Dr. Emanuele Pelosi | Functional Genomics and Sex Development Centre for Clinical Research. The University of Queensland. Herston, Australia.

11:00 a 11:40 **Conferencia: Desórdenes del desarrollo sexual y manejo quirúrgico. Experiencia en México.**

Dr. Juan Osvaldo Cuevas Alpuche | Departamento de Urología Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

11:40 a 12:20 **Conferencia: Impacto de la fertilidad en DDS y opciones reproductivas.**

Dr. Daniel Zúñiga Jiménez | Hospital Regional de Zona 110, IMSS. Guadalajara, Jal.

12:20 a 12:40 **Receso: 20 minutos.**

12:40 a 13:20 **Conferencia: Ética y asesoramiento genético en DDS.**

Dra. Esther Lieberman Hernández | Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría. CdMx.

DESÓRDENES DEL DESARROLLO SEXUAL

Curso de Especialización
Precongreso **4 de 6**

13:20 a 14:00 Conferencia: Desarrollo de la Identidad de Género.

*Dr. Juan Jorge Palacios Casados / Instituto Nacional de
Psiquiatría. Ciudad de México.*

14:00 a 14:30 Interacción: Sesión preguntas y respuestas.

14:30 Examen: Examen Final.

ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA DE ORIGEN GENÉTICO

Curso de Especialización
Precongreso **5 de 6**

31 de Octubre



XLV
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

5 de 6 Curso de especialización
Precongreso

ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA DE ORIGEN GENÉTICO

Transmisión en vivo
Sábado 31
Octubre
08:00 a 14:00hrs

Consumo personalizado hasta el **13 de mayo** de 2021

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx



07:00 a 07:50 Examen: Inicial.

07:50 a 08:00 Protocolo: Bienvenida.

08:00 a 08:30 Conferencia: Regulación genética del crecimiento y las consecuencias de su alteración; Introducción a la Talla Baja.

Dra. Leslie Patron Romero | Clínica de Dismorfología en Hospital Infantil de las Californias, Tijuana, BCN. Universidad Autónoma de Baja California.

08:30 a 09:00 Conferencia: Talla baja de origen genético por afección de la señalización endocrinológica.

Dra. Elisa Nishimura Meguro | Ex Presidenta Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica Facultad de Medicina, UNAM.

09:00 a 09:45 Conferencia: Aproximación diagnóstica de la Talla Baja desde una perspectiva dismorfológica.

Dra. Ariadna Estela Gonzalez Del Angel | Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. Laboratorio DNA GEN, Centro de Alta Especialidad en Genética Humana.

09:45 a 10:00 Receso: 15 minutos.

10:00 a 10:30 Conferencia: Nuevas herramientas genómicas para el diagnóstico de la Talla baja.

Dr. Miguel Angel Alcántara Ortigoza | Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría. DNA GEN, Centro de Alta Especialidad en Genética Humana. Facultad de Medicina, UNAM.

10:30 a 11:15 Conferencia: Aspectos clínico-moleculares de las Displasias Esqueléticas.

Dr. Carlos Iván Rivera Pedroza | MD Clinical Geneticist en SYNLAB, España. Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, España.

11:15 a 12:00 Conferencia: Avances en el diagnóstico molecular de las Displasias esqueléticas, el caso de la NGS.

Dra. Jimena Barraza Garcia | Clinical Geneticist en Veritas Genetics Europe Universidad Autónoma de Madrid, España

12:00 a 12:15 Receso: 15 minutos

ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON TALLA BAJA DE ORIGEN GENÉTICO

Curso de Especialización
Precongreso **5 de 6**

12:15 a 12:45 Conferencia: ¿Es la Somatropina la respuesta universal para la talla baja?

Dr. Hebert Huerta Martínez | UMAE Hospital de Gineco-obstetricia 4, IMSS Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

12:45 a 13:15 Conferencia: Estrategias terapéuticas recientes en Talla Baja.

Dra. Melania Abreu González | Genos Médica, Centro Especializado en Genética Centro Médico ABC.

13:15 a 13:45 Conferencia: Calidad de vida y aspectos socioculturales del paciente y su entorno familiar.

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel | UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS Facultad de Medicina, UNAM.

13:45 a 14:00 Interacción: Preguntas y comentarios.

14:00 Examen: Examen Final.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Curso de Especialización Precongreso 6 de 6

07 de Noviembre



XLV
CONGRESO
NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

6 de 6 Curso
de especialización
Precongreso

**ANOMALÍAS
CONGÉNITAS**

Transmisión en vivo
**Sábado 7
Noviembre**
08:00 a 14:00hrs

Consumo personalizado hasta
el 13 de mayo de 2021

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx



07:00 a 07:55 **Examen: Inicial**

07:55 a 08:00 **Protocolo: Bienvenida**

Dr. José Elías García Ortiz | División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

08:00 a 09:00 **Conferencia: Embriología y anomalías congénitas.**

Dr. Alejandro Martínez Juárez | Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

09:00 a 10:00 **Conferencia: Malformaciones congénitas y teratógenos**

Dra. Jazmin Arteaga Vazquez | Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

10:00 a 10:15 **Receso: 15 minutos**

10:15 a 11:00 **Conferencia: Epidemiología de las malformaciones congénitas**

Dr. Osvaldo Mutchinick Baringoltz | Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

11:00 a 11:45 **Conferencia: Registros de malformaciones congénitas**

Dr. Osvaldo Mutchinick Baringoltz | Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

11:45 a 12:00 **Receso: 15 minutos**

12:00 a 12:30 **Conferencia: Vigilancia epidemiológica y estudio del paciente con malformaciones. Prevalencias basales (ados/ciones): fundamentos y metodología del RYEMCE**

T.S. Leonora Luna Muñoz | Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

12:30 a 13:00 **Conferencia: Vigilancia epidemiológica y estudio del paciente con malformaciones. Abordaje diagnóstico del paciente malformado múltiple**

Dra. Jazmin Arteaga Vazquez | Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Curso de Especialización
Precongreso **6 de 6**

13:00 a 13:20 Conferencia: La biología molecular en el estudio de las anomalías congénitas. Introducción al análisis variantes genéticas y técnicas de laboratorio

Dr. Luis Ángel Muñoz Téllez | Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

13:20 a 13:45 Conferencia: La biología molecular en el estudio de las anomalías congénitas. Anomalías congénitas y enfermedades complejas ejemplo de métodos de análisis

Dr. Adolfo Aguayo Gómez | Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

13:45 a 14:00 Conferencia: La biología molecular en el estudio de las anomalías congénitas. Microarreglos y DCTN, y genes candidatos

Dr. Osvaldo Mutchinick Baringoltz | Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

14:00 a 14:15 Interacción: Preguntas y respuestas

14:15 Examen: Final

CLÍNICA Y HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN GENÉTICA HUMANA

Curso Tradicional

08 y 09 de Noviembre

XLV
CONGRESO
NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

Curso Tradicional
Precongreso

**CLÍNICA Y
HERRAMIENTAS
DIAGNÓSTICAS EN
GENÉTICA HUMANA**

Transmisión en vivo
**Domingo 8 Lunes 9
Noviembre**

Consumo personalizado hasta
el 13 de mayo de 2021

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

- | | |
|---------------|--|
| 08:00 a 08:15 | Protocolo: Inauguración |
| 08:15 a 09:00 | Conferencia: Bases moleculares de la herencia
<i>Dra. Melva Gutierrez Angulo Centro Universitario de los Altos, UdeG, Tepatlán, Jalisco.</i> |
| 09:00 a 09:45 | Conferencia: Más allá de la herencia mendeliana
<i>Dr. Carlos Galaviz Hernández CIIDIR, Instituto Politécnico Nacional. Durango, Durango.</i> |
| 09:45 a 10:30 | Conferencia: Diagnóstico de enfermedades genéticas: Citogenética
<i>Dra. Marcela Frago Benitez Research Assistant FDNA. Ciudad de México.</i> |
| 10:30 a 11:15 | Conferencia: Diagnóstico de enfermedades genéticas: Estudios moleculares y genómicos
<i>Dr. Moisés Óscar Fiesco Roa Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México.</i> |
| 11:15 a 11:30 | Receso: 15 minutos |
| 11:30 a 12:15 | Conferencia: Diagnóstico clínico de enfermedades genéticas
<i>Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas </i> |
| 12:15 a 13:00 | Conferencia: Alteraciones cromosómicas y desórdenes genómicos
<i>Dra. María de la Luz Arenas Sordo Médica Genetista egresado del HIM FG.</i> |
| 13:00 a 13:45 | Conferencia: Epidemiología de los defectos al nacimiento en México
<i>Dra. Jazmin Arteaga Vazquez Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.</i> |
| 13:45 a 14:30 | Conferencia: Tamiz metabólico y EIM
<i>Dra. Juana Inés Navarrete Martinez Servicio en Genética, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.</i> |
| 14:30 a 15:15 | Conferencia: Displasia esqueléticas
<i>Dra. Lisette Arnaud López Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jal.</i> |
| 15:15 a 16:00 | Interacción: Preguntas y respuestas |

CONGRESO

Programa General

Lunes 09 de Noviembre

12:00 a 14:00 Inauguración

20:00 a 22:00 Cata de vino*

*Actividad Social: De la mano de Casa Rivero González disfrutamos juntos esta experiencia inolvidable, con la participación del enólogo José Sánchez Gavito.



Martes 10 de Noviembre

08:00 a 10:00 Simposio 1: Síndromes de falla medular hereditarios: Clínica, Genética y Genómica

08:00 a 10:00 Simposio 2: Retos de la secuenciación de nueva generación frente a escenarios clínicos actuales

08:00 a 10:00 Simposio 3: Estudios genómicos electivos en individuos sanos: Un nuevo reto para el genetista

10:00 a 12:00 Expo Comercial

12:00 a 13:00 Conferencias magistrales

14:00 a 15:35 Simposio patrocinado 1: TAKEDA, Evaluation and diagnosis of Hunter Syndrome in the COVID-19 environment

14:00 a 16:00 Simposio patrocinado 2: QIAGEN

16:00 a 20:00 Trabajos libres

Miércoles 11 de Noviembre

08:00 a 10:00	Simposio 4: Dismorfología: Las formas de la Anatomía son muchas y la variación de ella es múltiple
08:00 a 10:00	Simposio 5: Enfermedades lisosomales
08:00 a 10:00	Simposio 6: Importancia de la evaluación de un servicio de Genética en el cáncer infantil
10:00 a 12:00	Expo Comercial
12:00 a 14:00	Conferencias magistrales
14:00 a 16:00	Simposio patrocinado 3: BIOGEN
14:00 a 16:00	Simposio patrocinado 4: SANOFI
16:00 a 18:00	Trabajos libres
18:00 a 20:00	Charla con el Experto

Jueves 12 de Noviembre

08:00 a 10:00	Simposio 7: Genes y susceptibilidad a infecciones a propósito de la COVID-19
08:00 a 10:00	Simposio 8: Aplicaciones clínicas de la epigenética
08:00 a 10:00	Simposio 9: Genética clínica en la era digital
10:00 a 12:00	Expo Comercial
12:00 a 13:00	Conferencias magistrales
14:00 a 16:00	Simposio patrocinado 5: NOVARTIS, Terapias Génicas
14:00 a 16:00	Simposio patrocinado 6: BIOMARIN
16:00 a 18:00	Trabajos libres
18:00 a 20:00	Asamblea Virtual CMGAC

CONGRESO

Programa General

Viernes 13 de Noviembre

- 08:00 a 10:00 Simposio 10: Mosaico Genético: Una mirada desde las artes
- 08:00 a 10:00 Simposio 11: Retos y expectativas en las academias orgánicas
- 08:00 a 10:00 Simposio 12: Ética, bioética y genética
- 10:00 a 12:00 Expo Comercial
- 12:00 a 13:00 Conferencias magistrales
- 14:00 a 16:00 Simposio patrocinado 7: ULTRAGENYX
- 14:00 a 16:00 Simposio patrocinado 8: JANSSEN
- 16:00 a 18:00 Trabajos libres
- 18:00 a 20:00 Asamblea Virtual AMGH
- 20:00 a 22:00 Cena de gala*

*Actividad Social: Disfrutamos de nuestra tradicional cena bajo una modalidad segura en nuestros hogares, con convivencia virtual.



Sábado 14 de Noviembre

- 08:00 a 12:00 Genopardy!*
- 12:00 a 14:00 Clausura

*Actividad Social: Tuvimos un rato de diversión con la segunda edición del Genopardy! esta vez en modo virtual.



M.D. Sharon A. Savage

| Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology & Genetics, NCI

Dra. Melania Abreu González

| Genos Médica, Centro Especializado en Genética Centro Médico ABC.

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

| Médico materno fetal, Jefa del Depto. De Medicina Materno Fetal del INPer

Víctor Acuña Alonzo

| Escuela Nacional de Antropología e Historia. Ciudad de México.

Dr. Julian AJ Raiman

| Consultant Inherited Metabolic Disease Birmingham Children's Hospital Steelhouse Lane Birmingham

MD, MPH Blanche Alter

| Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology & Genetics, NCI

Dr. Miguel Ángel Arias Orozco

| Departamento de Clínicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara.

Dra. Mirena Cristina Astiazaran Osornio

| Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. Ciudad de México.

Dra. Adriana Ballescá Estrada

| GD Technologies. Ciudad de México

Dra. Jimena Barraza Garcia

| Clinical Geneticist en Veritas Genetics Europe Universidad Autónoma de Madrid, España.

Dr. Luis Eduardo Becerra Solano

| UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4, IMSS. Ciudad de México

Dra. Alejandra Camacho Molina

| ISSSTE

Dr. Luis Daniel Campos Acevedo

| Departamento de Genética. Facultad de Medicina, UANL. Monterrey, N.L.

Dr. Félix Julián Campos García

| Laboratorio de Genética, Tamiz Mas. Mérida, Yucatán.

Dr. Luis Mateo Carbajal Rodríguez

| Jefe de la Clínica de Enfermedades Lisosomales, raras y degenerativas. Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Marco Cerbón

| Unidad de Investigación en Reproducción Humana, INPer Isidro Espinosa de los Reyes/ Facultad de Química, UNAM

Dr. David Eduardo Cervantes Barragán

| Hospital Central Sur de Alta Especialidad – PEMEX. Ciudad de México.

Dra. Araceli Cisneros

| Directora de enseñanza e investigación del Consejo Estatal de Trasplantes de Órganos y Tejidos

Miguel Ángel Contreras Siecks

| Escuela Nacional de Antropología e Historia. Ciudad de México.

PhD Irene Delgado Carceller

| Departamento de Desarrollo y Reparación Cardiovascular Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid, España

Paola Everardo Martínez

| Escuela Nacional de Antropología e Historia. Ciudad de México.

Dr. Moisés Óscar Fiesco Roa

| Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México.

Dra. Nicole Fleischer

| FDNA. Estados Unidos.

Dra. Marcela Fragoso Benitez

| Research Assistant FDNA. Ciudad de México.

Dra. Sara Frias Vazquez

| Instituto Nacional de Pediatría/Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Dr. Ricardo Juan García Cavazos

| Director de Enseñanza, Hospital General de México, CDMX.

Dra. Benilde Garcia de Teresa

| Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.

Dr. José Elías García Ortiz

| División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

Dra. Pilar Giraldo Castellano

| Unidad de Investigación Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, CIBERER, Zaragoza, España

Valentina González

| Cantante y compositora

Dra. Ariadna Estela Gonzalez Del Angel

| Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. Laboratorio DNA GEN, Centro de Alta Especialidad en Genética Humana.

Dra. María de Lourdes González del Rincón

| Facultad de Bioética, Universidad Panamericana.

María Antonia González Valerio

| Filosofía, UNAM.

Juan Carlos Guevara

| Escuela Nacional de Antropología e Historia. Ciudad de México.

Minerva Hernández Trejo

| Artista transmedia. SNCA, Bioscénica. Ciudad de México.

Dra. Sara Huerta Yépez

| Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. Ciudad de México.

Dra. Esther Lieberman Hernández

| Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría. CdMx.

Dra. Guadalupe López Cardona

| Unidad de Medicina Genómica y Genética, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan, Jalisco.

Dr. Jaime Asael Lopez Valdez

| Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

Dr. Charles Marques Lourenço

| Faculty of Medicine, Centro Universitario Estacio, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Dra. Laura Elia Martínez de Villarreal

| Departamento de Genética. Facultad de Medicina, UANL. Monterrey, N.L.

Dr. Keith Merrell Wonnacott

| Executive Director, Advanced Therapy Medicinal Products

Alantl Molina

| Artista

Dra. Edith Monreal

| Instituto Nacional de Cancerología, Unidad de Cuidados Paliativos. Ciudad de México.

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso

| Médico adscrito, Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Dr. Herbey Rodrigo Moreno Salgado

| Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. Ciudad de México.

Dra. Juana Inés Navarrete Martínez

| Servicio en Genética, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

Mtra. Adriana Ochoa

| Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, Departamento de Genética. Ciudad de México.

Gabriel Pareyón

| Compositor y musicólogo, INBA.

Dr. Emanuele Pelosi

| Functional Genomics and Sex Development Centre for Clinical Research. The University of Queensland. Herston, Australia.

Dr. Juan Manuel Politei

| Laboratorio de Neuroquímica Dr. Chamoles, Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (FESEN), Buenos Aires, Argentina.

Dra. Elizabeth Ramos Raudry

| Genética Médica con Posgrado de alta especialidad en Neurogenética

Doreen Rios

| Curadora

Dr. Carlos Iván Rivera Pedroza

| MD Clinical Geneticist en SYNLAB, España. Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, España.

MSc, PhD Alfredo Rodríguez Gómez

| Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Augusto Rojas Martínez

| Facultad de Medicina, ITESM. Monterrey, Nuevo León.

Dra. Sandra Romero Hidalgo

| Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México.

Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz

| U.M.A.E. Hospital General, C.M.N. la Raza. Instituto Mexicano de Seguro Social. Ciudad de México, México.

Dr. en F. Leonardo Ruiz Gómez

| Universidad Panamericana. Escuela de Filosofía. Ciudad de México.

Dra. Adriana Ruiz Herrera

| Hospital de Especialidades Pediátrico de León, Gto.

Dra. Luz María Sánchez Sánchez

| Hospital de Especialidades UMAE 25, Monterrey, NL.

Dra. Laura Santana Díaz

| U.M.A.E. Hospital General, C.M.N. la Raza. Instituto Mexicano de Seguro Social. Ciudad de México, México.

Dra. Ana Stjepic

| Pharmaceutical Sciences. Saphetor SA. Lausanne, Suiza

Dr. Jair Antonio Tenorio Castaño

| Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital de la Paz, Madrid. España.

Jacqueline Tovar Casas

| Presidenta Fundación Mexicana de Prevención y Salud Materna, Miembro fundadora y Dir. De Relaciones con gobierno de la FEMEXER.

PhD Pannie Trifillis

| Vice President and Head of Global Scientific Affairs, Global Medical Affairs at PTC Therapeutics, Inc. U.S.A.

Dr. Harvy Velasco Parra

| Unidad de Genética Ayudas Diagnósticas SURA. Presidente RELAGH. Medellín, Colombia.

Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz

| Unidad de Investigación Fundación Conde de Valenciana. Ciudad de México.

CONGRESO

Patrocinadores



- CIG-01 Déficit intelectual con una variante del número de copias que afecta la región cromosómica 1p21.1p11.2
- CIG-02 Detección de mosaicismo en células de mucosa oral en pacientes pediátricos con aneuploidías de cromosomas sexuales mediante FISH en el Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- CIG-03 Evaluación de la longitud telomérica y la reserva ovárica en una muestra de mujeres colombianas
- CIG-04 Galería Científica con enfoque a Citogenómica, Genética y Neuroepigenética
- CIG-05 Identificación de cromosoma marcador en un paciente con cariotipo mos 46,X,+mar[16]/45,X[4]
- CIG-06 Monosomía 2p25.3-pter y trisomía 15q26.1-qter por translocación materna. Reporte de un caso
- CIG-07 Mosaicismo críptico de los gonosomas en tejidos de las tres diferentes capas germinativas y manifestaciones clínicas de pacientes con sospecha de síndrome Turner
- CIG-08 Presentación de un caso de un Síndrome de Microdelección 1p36 proximal por microarreglos
- CIG-09 Síndrome de delección 22q11.2 en una muestra de pacientes con Cardiomiopatía congénita y descripción de su fenotipo
- CIG-10 Translocación (X;8)(q22;13) asociada con amenorrea: reporte de un caso
- EPG-01 Asociación de SNPs en miR-3117 y miR-612 con el riesgo de susceptibilidad a leucemia linfoblástica aguda infantil
- EPG-02 Asociación del polimorfismo rs11649622 del gen CDH13 con infecciones cervicovaginales en usuarias de una clínica de atención familiar de Durango, México
- EPG-03 Biomarcadores genéticos y bioquímicos en pacientes con enfermedad de Parkinson
- EPG-04 Características clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo asociados a las atresias aisladas del tracto gastrointestinal
- EPG-05 Deficiencia de biotinidasa: prevalencia y correlación entre actividad enzimática y hallazgos moleculares en una población de recién nacidos de México
- EPG-06 Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs20417 del gen PTGS2 en población mexicana
- EPG-07 La desregulación en la expresión de miR-381-3p y miR-23b-3p en músculo esquelético como posible estimador del intervalo post-mortem en ratas
- EPG-08 Prevalencia y factores de riesgo asociados con anencefalia y espina bífida en recién nacidos vivos del occidente de México
- EPG-09 Síndromes de Predisposición a Cáncer Monogénico. Interconsulta de Genética, Investigación de Mutaciones y Asesoramiento Genético
- EPG-10 Variabilidad citogenética y fenotípica de 55 pacientes adultas con Síndrome de Turner en un hospital de tercer nivel
- EPG-11 Variantes MTHFR C677T Y A1298C en niños con defectos del cierre del tubo neural del occidente de México
- GEC-01 Asociación de las variantes rs1982073 y rs1800471 del gen TGFB1 y de las isoformas solubles de TGF-beta con susceptibilidad y variables clínicas en pacientes con esclerosis sistémica en el sur de México
- GEC-02 Diagnóstico genómico de sialidosis tipo II en dos hermanos; uno de ellos con rasgos clínicos no reportados previamente para la mutación p.Tyr370Cys

- GEC-03 Evaluación del riesgo poligénico y componentes biológico-ambientales asociados al síndrome metabólico en población mexicana
- GEC-04 SNPs en el gen LHCGR y su asociación con el síndrome de ovario poliquístico en una muestra de mujeres colombianas
- GEM-01 Abordaje clínico y diagnóstico del síndrome de MIDAS/MLS: Primer reporte mexicano
- GEM-02 Aciduria Glutárica tipo 1. Descripción del primer caso en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud
- GEM-04 Análisis clínico y citogenético molecular de dos desordenes genómicos recurrentes por microdeleción del cromosoma 17: 17p12-PMP22 y 17q21.31-KANSL1, en hermanos, segregando de forma independiente en una misma familia
- GEM-05 Análisis de polimorfismos en el gen ESR1 y su asociación con osteoporosis y fractura de cadera en mujeres mestizas mexicanas
- GEM-06 Análisis dismorfológico del síndrome Down en una población mestiza del occidente de México
- GEM-07 Anemia de Diamond-Blackfan: Reporte de caso con nueva variante en RPS19 Palabras clave: Diamond-Blackfan, RPS19
- GEM-08 Asma en síndrome Klinefelter: revisión de la literatura a propósito de dos casos
- GEM-09 Concordancia del FISH en mucosa oral y en sangre periférica en el diagnóstico del Síndrome de deleción 22q11.2 en pacientes del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
- GEM-10 Cuadriparesia espástica en la leucodistrofia de células globoides: el caso de dos lactantes con Enfermedad de Krabbe
- GEM-11 Deleción Intersticial del cromosoma 13 que incluye al gen RB1: caracterización clínica y citogenética molecular
- GEM-12 Diagnóstico clínico y radiográfico de Síndrome Rothmund-Thompson: Reporte de caso
- GEM-13 Displasia ósea por variante en COL2A1. Un reto en su correlación fenotípica
- GEM-14 Distrofia de Cinturas por variante patogénica en CAPN3 como diagnóstico diferencial de Distrofia Muscular de Duchenne: un reto diagnóstico
- GEM-15 Distrofia muscular relacionada a LAMA2: Reporte de caso
- GEM-16 Expansión del Repetido CAG en el Gen AR y Atrofia Muscular Espino Bulbar: Descripción Clínica-Molecular de Una Serie de Casos
- GEM-17 Haploinsuficiencia de MED13L como causa de discapacidad intelectual en un masculino con deleción de 12q24.21
- GEM-19 Miotonía congénita por dos variantes patogénicas en CLCN1: Reporte de caso familiar
- GEM-20 Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy): descripción clínica y molecular en una paciente con una variante rara
- GEM-21 Mutación en ERF asociado a craniosinostosis en un paciente mexicano
- GEM-22 Neutropenia Congénita Grave Tipo 4: Descripción Clínica y Molecular en Dos Pacientes no Relacionados
- GEM-23 Nivel Socioeconómico y Malformaciones Congénitas Mayores en Una Muestra de Recién Nacidos Vivos de la Población Mexicana
- GEM-24 Nueva mutación en KIF14 identificada mediante secuenciación de exoma completo en una niña con microcefalia primaria y discapacidad intelectual. Reporte del primer caso en México
- GEM-25 Nuevo tipo de displasia mesomélica con sinostosis acral con escoliosis, pterigium antecubital y pliegues de flexión aberrantes en palmas y dedos

- GEM-26 Pacientes con alteraciones congénitas del tejido conectivo tienen predisposición a niveles bajos de vitamina (C, D, B12), serotonina, y resistencia a insulina que a su vez predispone a Fatiga, Ansiedad, Dolor y Depresión
- GEM-27 Patologías de Referencia a la Consulta de Genética, Etiología y Características Sociodemográficas de la Población Adulta en un Hospital de Tercer Nivel
- GEM-28 Presentación de un caso de síndrome de delección 9p
- GEM-29 Reporte de caso. Síndrome de Leigh con deficiencia del complejo II mitocondrial por mutación del gen SDHA
- GEM-30 Reporte de un caso con síndrome Cardio-Facio-Cutáneo debido a variante patogénica en MAP2K1
- GEM-31 Síndrome de Phelan-McDermid por Cromosoma 22 en Anillo: Descripción fenotípica y citogenética. Reporte de un caso.
- GEM-32 Síndrome Donohue causado por una mutación heterocigota compuesta del gen INSR: reporte de caso y revisión de la literatura
- GEM-33 Síndrome Meier Gorlin. Reporte de caso clínico
- GEM-34 Síndrome Myhre: a propósito de un caso
- GEM-35 Tercer caso de distrofia muscular de Duchenne y síndrome West: Expandiendo el espectro del fenotipo DMD neuropsiquiátrico
- GEM-36 Tercera paciente con disgenesia gonadal y amelia ¿parte del espectro de SOX9?
- GEM-37 Trastorno del neurodesarrollo con diplejía espástica y defectos visuales asociada a mutación en CTNNA1. Reporte de caso clínico
- GEM-38 Tratamiento integral de las enfermedades mitocondriales: reporte de un caso con síndrome de Leigh
- GEM-39 Trisomía parcial 22q. Reporte de un caso
- GEM-40 Trisomía parcial de 11q y monosomía parcial de DE 18p por traslocación desbalanceada. Reporte de un caso
- GEM-41 Variante en gen COL8A2, probable nueva causa de Síndrome Axenfeld-Rieger
- GEM-42 Variante no descrita en el gen ZEB2 en gemelas monocigóticas con síndrome de Mowat-Wilson
- GEM-43 Variante patogénica no reportada en el gen LARS en un niño hispano
- GEM-44 Variante patogénica nueva en TGFBR2 en una paciente con síndrome Loays-Dietz
- GEM-45 Variantes nuevas en POMT2 en niña con distrofia muscular congénita con discapacidad intelectual
- GMM-01 Aciduria glutárica tipo I, presentación de un caso
- GMM-02 Análisis de variantes en genes asociados con el metabolismo óseo en pacientes mexicanos con la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes
- GMM-03 Análisis del número de copias del DNA mitocondrial y longitud de telómeros como marcadores de envejecimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson
- GMM-04 Asociación de polimorfismos génicos con osteoporosis y fractura de cadera y su interacción con diabetes en mujeres mexicanas
- GMM-05 Detección de la microdelección 22q11.2 por FISH en pacientes con cardiopatías congénitas aparentemente no sindrómicas
- GMM-06 Diagnóstico de certeza en distonías y cuadros mixtos con parkinsonismo mediante pruebas moleculares
- GMM-07 Disgenesias del segmento anterior asociadas al gen CPAMD8. Reporte de tres casos

- GMM-08 Distribución de mutaciones en el gen DMD y su relación con indicadores de obesidad, metabólicos e inflamatorios en pacientes con distrofia muscular de Duchenne
- GMM-09 Efecto de los repetidos CTG de la Distrofia Miotónica tipo 1 en un modelo celular inducible de origen glial
- GMM-10 Estudio de asociación de epigenoma amplio en pacientes con enfermedad de Parkinson
- GMM-11 Exitoso enfoque multiómico mejora el rendimiento diagnóstico en los errores innatos del metabolismo: Experiencia en Latinoamérica
- GMM-12 Los miomiRNAs circulantes se asocian con la función muscular en la distrofia muscular de Duchenne (DMD)
- GMM-13 Utilidad de la secuenciación del exoma completo: Síndrome de Segawa y Enfermedad de Wilson en un paciente masculino de 1 año de edad
- GMM-14 Variante (106329183_106736911)x3 en el gen INF2 en un paciente con Charcot-Marie-Tooth con afectación de extremidades superiores
- GMM-15 Variante c.8143C>T en el gen ATM en una paciente con Linfoma no Hodgkin. Reporte de caso
- GRP-01 Proteoma prenatal de trisomías 13, 18 y síndrome de Turner usando nano UPLC Q-TOF MS/MS
- GYA-01 Hipertricosis Universalis Síndrome de Ambras en el Arte, reporte de una familia
- OCG-01 Análisis de expresión de la proteína MLH1 en tejido prostático de pacientes del Hospital Civil de Culiacán
- OCG-02 Análisis digital de imagen de AgNORs en hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio
- OCG-03 Asociación de los polimorfismos rs670 y rs5069 en el gen APOA1 con cáncer de mama en población mexicana de Occidente
- OCG-04 Caracterización de variantes en el exón 4 del gen TP53 en pacientes con cáncer colorrectal
- OCG-05 Caracterización de variantes génicas en tejido tumoral de pacientes mexicanos con cáncer colorrectal
- OCG-06 Efecto de las variantes LEP rs7799039, LEPR rs1137101, VEGF-A rs699947, IGF-1 rs13387042, sobre los niveles de leptina, VEGF-A e IGF-I en pacientes con cáncer de mama
- OCG-07 Estudio preliminar de aberraciones cromosómicas en pacientes con cáncer colorrectal esporádico mediante su detección por MLPA
- OCG-08 Hepatoblastoma como primera manifestación en familias portadoras de variantes patogénicas en el gen APC
- OCG-09 Informe de caso: Síndrome de predisposición a cáncer de mama/ovario hereditario y linfedema distiquiasis
- OCG-10 Mutaciones en MUTYH monoalélicas en pacientes colombianos con carcinomas extracolónicos. Una serie de casos
- TXG-01 Eritrocitos micronucleados en neonatos lactantes de ratas irradiadas con rayos-X
- OTR-01 Identificación de personas inhumadas en fosas clandestinas utilizando la tecnología del ADN

CIG-01 Déficit intelectual con una variante del número de copias que afecta la región cromosómica 1p21.1p11.2

Eduardo Salazar Valenzuela, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE | Yuritzí Santillán Hernández, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE | Lilita García Ortiz, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE | María del Carmen Chima Galán, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE | eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com

Introducción: El déficit intelectual (DI) es un trastorno definido por la presencia de desarrollo mental incompleto o demorado, caracterizado por limitaciones en el funcionamiento intelectual y el comportamiento adaptativo. La etiología del DI es multifactorial; destacando la exposición ambiental y alteraciones genéticas (25-50% de los casos). Entre estas últimas se encuentran las mutaciones en un solo gen, la variación en el número de copias o rearrreglos cromosómicos. Para las personas con DI inexplicable, el estudio de cariotipo, el análisis de microarreglos y la secuenciación de última generación son importantes herramientas de diagnóstico que podrían conducir a un mejor manejo de la enfermedad.

Objetivo(s): Describir el caso clínico de una paciente con DI no sindrómico, por microarreglos cromosómicos (CMA).

Material(es) y Método(s): Se realiza historia clínica genética, cariotipo con bandeado GTG y CMA.

Resultado(s): Femenino de 16 años, producto de segunda gesta obtenida por cesárea a las 36 semanas, Apgar 7/9, sostén cefálico a los 6 meses, sedestación 8 meses, gateo no presentó, bipedestación 2 años 6 meses, marcha 3 años, control de esfínteres 4 años, desarrollo de lenguaje con retraso, siendo este aún limitado actualmente. EF: Edad aparente menor a cronológica, cráneo normocéfalo, líneas de implantación capilar adecuadas, frente regular, pabellones auriculares de adecuada implantación, perfil aplanado, hipoplasia supraciliar, tórax con presencia de cicatriz quirúrgica secundaria a tratamiento para cardiopatía (PCA y CIA), abundante vello en espalda y extremidades superiores, principalmente en región lumbar. Cariotipo 47,XX,+mar[29]/46,XX[71]. CMA se detectó una variante del número de copias (CNV) con ganancia de una copia probablemente patogénica en la región 1p21.1p11.2.

Conclusión(es): En el abordaje del paciente, el CMA utilizado permitió determinar el origen del material del cromosoma marcador y la detección de deleciones >50 kb y duplicaciones >200 kb, tal como ISCA lo recomienda para su uso clínico.



DÉFICIT INTELECTUAL CON UNA VARIANTE DEL NÚMERO DE COPIAS QUE AFECTA LA REGION CROMOSÓMICA 1p21.1p11.2

Eduardo Salazar-Valenzuela¹, Yuritz Santillán-Hernández¹, Liliana García-Ortiz²,
María del Carmen Chima-Galán²

¹Servicio de Genética Médica, ²División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE
eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com, carmenchimag@yahoo.com.mx



Palabras clave: Déficit intelectual, CMA, 1p21.1p11.2

Introducción

El déficit intelectual (DI) es un trastorno definido por la presencia de un desarrollo mental incompleto o demorado, caracterizado por limitaciones en el funcionamiento intelectual y el comportamiento adaptativo. La etiología del DI es multifactorial; destacando la exposición ambiental y alteraciones genéticas (25-50% de los casos). Entre las alteraciones genéticas se encuentran las mutaciones de un solo gen, la variación en el número de copias o rearrreglos cromosómicos. Para las personas con DI inexplicable, el estudio de cariotipo, el análisis de microarreglos y la secuenciación de última generación son importantes herramientas de diagnóstico que podrían conducir a un mejor manejo de la enfermedad.

Objetivo

Describir el caso clínico de una paciente con DI no sindrómico, a través de microarreglos cromosómicos (CMA).

Material y métodos

Se realiza historia clínica genética, cariotipo con bandeado GTG y CMA.

Resultado

Femenino de 16 años, Producto de segunda gesta a las 36 semanas por cesárea, Apgar 7/9. Sostén cefálico: 6 meses. Sedestación: 8 meses. Gateo: no presentó, Bipedestación: 2 años 6 meses. Marcha: 3 años. Control de esfínteres: 4 años, desarrollo de lenguaje con retraso, siendo este aún limitado actualmente. Exploración física: Edad aparente menor a cronológica, cráneo normocéfalo, líneas de implantación capilar adecuadas, pabellones auriculares de adecuada implantación, perfil aplanado, frente regular, hipoplasia supraciliar, abundante vello en espalda y extremidades superiores, principalmente en región lumbar, tórax con presencia de cicatriz quirúrgica secundaria a tratamiento para cardiopatía (PCA y CIA). Cariotipo 47,XX,+mar[29]/46,XX[71]. En el CMA se detectó una variante del número de copias (CNV) con ganancia de una copia probablemente patogénica en la región 1p21.1p11.2.

Conclusión

En el abordaje del paciente, el CMA utilizado permitió determinar el origen del material del cromosoma marcador y la detección de deleciones >50 kb y duplicaciones >200 kb, tal como ISCA lo recomienda para su uso clínico.



Fig. 1 Variantes probablemente patogénicas identificadas por CMA.



Fig. 2 Paciente con DI.

Referencias

1. Harripaul, et al. 2017. Molecular Psychiatry 23: 973–984.
2. Gregorio Katz MD, et al. 2008. Salud pública de México 50: 132-141.
3. Piccione M, et al., 2010. Am J Med Genet Part A 152A:486–489.

Este trabajo fue realizado con financiamiento del Programa de Investigación Científica y Tecnológica (E015) del ISSSTE.

Detección de mosaicismo en células de mucosa oral en pacientes CIG- pediátricos con aneuploidías de cromosomas sexuales mediante FISH en el Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional Siglo XXI

María de los Ángeles García Barrera, Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS | Luz María Garduño Zarazúa, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS | Haydeé Rosas Vargas, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS | Jacqueline Molina Osorio, Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS | Alan Cárdenas Conejo, | María Antonieta Araujo Solís, Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS | Juan Carlos Huicochea Montiel, Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS | monlila@hotmail.com

Introducción: El cuadro clínico de pacientes con aneuploidías de cromosomas sexuales suele ser variable. Este espectro de manifestaciones fenotípicas puede deberse al mosaicismo. El mosaicismo es un evento mayormente postcigótico y por ende puede ocurrir en diferentes etapas del desarrollo embrionario, lo que ocasiona una distribución de las líneas celulares en diferentes tejidos y en proporciones desiguales. El análisis de FISH es un complemento de la citogenética convencional para la identificación más específica y sensible del mosaicismo, permite analizar un mayor número de células y es posible realizarse en otros tejidos que no se encuentren en división, como células de mucosa oral.

Objetivo(s): Descubrir la frecuencia de mosaicismo en pacientes con aneuploidías de cromosomas sexuales mediante FISH en células de mucosa oral y realizar la correlación clínica de los hallazgos.

Material(es) y Método(s): Se realizó FISH en células de mucosa oral en 15 pacientes pediátricos con diagnóstico de aneuploidías de cromosomas sexuales por cariotipo en sangre periférica. Se utilizaron sondas centroméricas para cromosoma X (DXZ1) y Y (DYZ3). Se realizaron 10 controles masculinos y 10 femeninos. Se analizaron en promedio 100 núcleos por cada control y 50 núcleos de células de mucosa oral por cada paciente.

Resultado(s): Sólo en una paciente con diagnóstico de Síndrome de Turner 45,X[25], se detectó una segunda línea celular normal en células de mucosa oral. En pacientes con disgenesia gonadal mixta y síndrome de Klinefelter en mosaico se observaron variaciones en la proporción de las líneas celulares. La frecuencia reportada en nuestro estudio corresponde al 8%.

Conclusión(es): La frecuencia de mosaicismo de aneuploidías de cromosomas sexuales fue de 8%, menor al reportado en la literatura internacional, con la limitante de una muestra pequeña. Su hallazgo nos permite personalizar los resultados y nos ayuda a comprender el fenotipo de cada paciente, sobre todo en el momento de conocer las comorbilidades de su condición.



Detección de mosaicismo en células de mucosa oral en pacientes pediátricos con aneuploidías de cromosomas sexuales mediante FISH en el Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional Siglo XXI

María de los Ángeles García Barrera¹, Luz María Garduño Zarazúa², Haydeé Rosas Vargas², Jacqueline Molina Osorio, Alan Cárdenas Conejo³, María Antonieta Araujo Solís³, Juan Carlos Huicochea Montiel³; ¹Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; ²Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS México. E-mail: monlila@hotmail.com, ichmontiel01@gmail.com



Introducción

El cuadro clínico de pacientes con aneuploidías de cromosomas sexuales suele ser variable. Este espectro de manifestaciones fenotípicas puede deberse al mosaicismo. La presencia de otras líneas celulares modifica el fenotipo clásico de un síndrome en particular¹. El mosaicismo es un evento mayormente postcigótico y por ende puede ocurrir en diferentes etapas del desarrollo embrionario, lo que ocasiona una distribución de las líneas celulares en diferentes tejidos y en proporciones desiguales^{1,2}.

El análisis de FISH es un complemento de la citogenética convencional para la identificación más específica y sensible del mosaicismo, permite analizar un mayor número de células y es posible realizarse en otros tejidos que no se encuentren en división, como células de mucosa oral³.

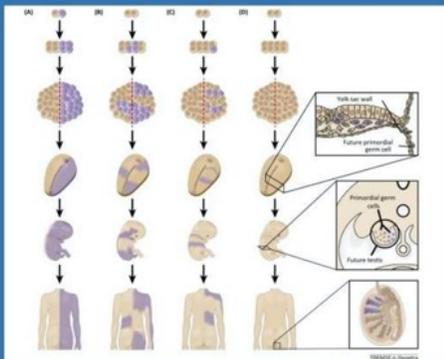


Fig. 1 Mosaicismo

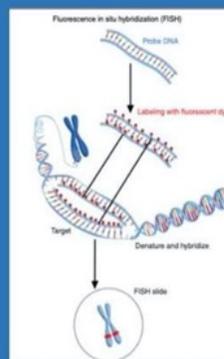


Fig. 2 Técnica de FISH

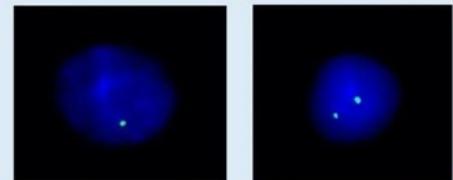
Objetivo General: Descubrir la frecuencia de mosaicismo en pacientes con aneuploidías de cromosomas sexuales mediante FISH en células de mucosa oral y realizar la correlación clínica de los hallazgos.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de mosaicismo en pacientes del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de aneuploidías de cromosomas sexuales mediante el empleo de FISH en células de mucosa oral?

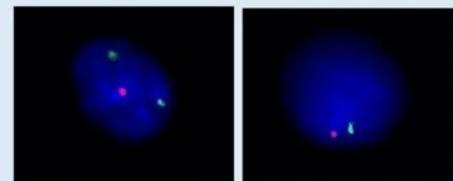
Material y Métodos: Se realizó FISH en células de mucosa oral en 15 pacientes pediátricos con diagnóstico de aneuploidías de cromosomas sexuales por cariotipo bandas GTG en linfocitos de sangre periférica. Se utilizaron sondas centroméricas para cromosoma X (DXZ1) y Y (DYZ3). Se realizaron 10 controles masculinos y 10 femeninos. Se analizaron en promedio 100 núcleos por cada control y 50 núcleos de células de mucosa oral por cada paciente.

Resultados: Sólo en una paciente con diagnóstico de Síndrome de Turner 45,X[25], se detectó una segunda línea celular normal en células de mucosa oral. La frecuencia reportada en nuestro estudio corresponde al 8%. Adicionalmente, se observó una variación en la proporción de las líneas celulares en pacientes con Síndrome de Klinefelter en mosaico y disgenesia gonadal mixta.

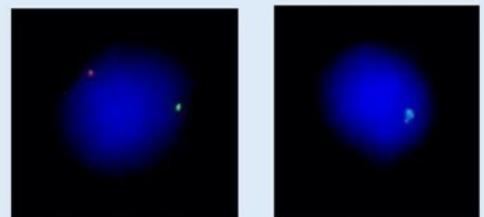
Caso 9. 45,X[25].nuc ish(DXZ1X1)[56]/(DXZ1X2)[4]



Caso 10. 47,XXY[10]/46,XY[40].nuc ish(DXZ1X2,DYZ3X1)[20]/(DXZ1,DYZ3)X1[30]



Caso 5. 45,X[4]/46,XY[36].nuc ish(DXZ1,DYZ3)X1[24]/(DXZ1X1)[27]



Discusión y Conclusiones: La técnica empleada con células de mucosa oral nos brinda información adicional a la reportada por sangre periférica. Se puede detectar mosaicismo en baja proporción y se evalúa un tejido de origen embrionario distinto.

En el caso de nuestra paciente con el hallazgo de mosaicismo en células de mucosa oral se evidencia una variación en la presentación fenotípica del Síndrome de Turner convirtiendo el asesoramiento genético personalizado e integral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biesecker and Spinner, A genetic view of mosaicism and human diversity, Nature Reviews Genetics, Volume 14, pages 327-330 (2013).
2. Gardner et al. Chromosome abnormalities and genetic counseling, United States, Oxford, 2018.
3. Spinner and Conley, Mosaicism and clinical genetics, JNCI, 2014.

CIG-03 Evaluación de la longitud telomérica y la reserva ovárica en una muestra de mujeres colombianas

Johana Andrea Marin Suarez, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia | Harold Moreno Ortiz, InVitro, Colombia. Laboratorio de Biogenética Reproductiva | Jairo Flórez Villamizar, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia | Lissette Otero Alza, Life Length S.L, Madrid - España | Stephen Matlin, Life Length S.L, Madrid - España | Clara Ines Esteban Perez, InVitro, Colombia. Laboratorio de Biogenética Reproductiva | Maribel Forero Castro, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia | joha.marin.suarez@gmail.com

Introducción: La reserva ovárica (RO) determina el estatus reproductivo en mujeres saludables. Existen marcadores individuales para evaluar la RO, como son la Hormona Antimulleriana (HAM), el conteo de folículos antrales (CFA) y el volumen ovárico (VO) y edad cronológica (EC), pero se desconoce la influencia de la edad biológica (EB) calculada a partir de la medición de la longitud telomérica (LT) en la determinación del estatus de RO.

Objetivo(s): Evaluar la LT y su efecto sobre el estatus de RO en mujeres en edad reproductiva sanas y con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

Material(es) y Método(s): Estudio observacional descriptivo. La normalidad se estimó mediante Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. A 66 mujeres saludables y 44 mujeres con SOP se les cuantificó la LT en células mononucleadas utilizando la técnica HT-QFISH en el Laboratorio Life Length. Se calculó la EB a partir de la medición de la LT. Los marcadores individuales de RO se integraron con los resultados de LT y la EB para el cálculo de las Unidades Reproductivas (UR). Se comparó la EC y la EB de las participantes al igual que el estatus reproductivo mediante t-test.

Resultado(s): La media de EC fue de $24 \pm 0,75$ años para controles y $27 \pm 0,74$ años para mujeres con SOP. No hubo diferencias significativas entre EC y EB en cada grupo (control: 24 vs 26 años, $p=0,46$, y SOP: 27 vs 26 años, $p=0,9$). La LT en ambos grupos estuvo en rango normal (rango normal: 10,5-12,6 kpb). No hubo diferencias significativas entre la LT de los dos grupos (11,7 Kpb vs 11,87, $p=0,33$). Los marcadores de RO y UR fueron entre 2 y 3 veces más altos en las mujeres con SOP ($p>0,05$).

Conclusión(es): La evaluación de la LT es una herramienta genética que debe explorarse para evaluar el estatus reproductivo en mujeres saludables y con SOP.

CIG-03

EVALUACIÓN DE LA LONGITUD TELOMÉRICA Y LA RESERVA OVÁRICA EN UNA MUESTRA DE MUJERES COLOMBIANAS.

Johana Marín-Suárez¹, Harold Moreno-Ortiz², Jairo Flórez - Villamizar³, Lissette Otero⁴, Stephen Matlin⁴, Clara Inés Esteban-Pérez², Maribel Forero-Castro¹

¹Escuela de Ciencias Biológicas. Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas (GICBUPTC). Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja - Colombia

²Departamento Biogenética reproductiva. Invirta, Colombia

³Facultad de Ciencias de la Educación. Grupo de Investigación en Tendencias Pedagógicas. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja - Colombia

⁴Life Length, Madrid - España

*johana.marin01@uptc.edu.co

Introducción

La reserva ovárica (RO) está definida como el potencial funcional del ovario, es decir, la dotación folicular que tienen los ovarios de una mujer disponible para el reclutamiento durante toda su vida reproductiva. Este potencial funcional está condicionado al proceso de envejecimiento de la mujer, además de la salud reproductiva que depende de muchos factores, ya sean genéticos, epigenéticos, de estilo de vida, entre otros.

La edad biológica o celular, medida por la estimación del acortamiento telomérico, tiene un efecto importante en el estado reproductivo y la salud física de mujeres en edad reproductiva. Además:

- Se puede relacionar la longevidad en los humanos con una mayor fecundidad.
- Retrasos en la aparición de la menopausia en mujeres más longevas podría deberse a un envejecimiento celular más lento

Los telómeros son estructuras de cromatina situados en los extremos de los cromosomas eucariotas que sirven, entre otras cosas, para proteger a nuestros genes de los daños causados por el proceso de envejecimiento celular y fisiológico del organismo.

Objetivo: Evaluar la LT y su efecto sobre el estatus de RO en mujeres en edad reproductiva sanas y con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

Metodología

Selección de muestra

Grupo control: 66 mujeres sanas
Grupo SOP: 47 mujeres con diagnóstico confirmado de SOP

Toma de muestras

Toma de muestras sanguíneas para HAM y evaluación de la longitud telomérica, ecografía transvaginal para marcadores ováricos (CFA y volumen ovárico)

Evaluación Telomérica

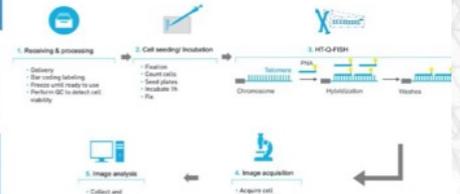
La evaluación de la longitud telomérica y posterior cálculo de edad biológica, se realiza mediante la Tecnología de Análisis telomérico (TAT) la cual está basada en HT Q-FISH (High Throughput Quantitative Fluorescence in situ Hybridization).

Unidades reproductivas

Se realizó la integración de marcadores de RO (HAM, CFA y volumen ovárico) con la edad cronológica, biológica y longitud telomérica

Análisis estadísticos

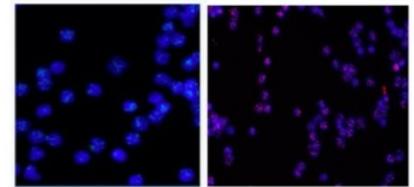
- Normalidad : Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.
- Se realizó t-test para datos paramétricos y Mann-Whitney para datos no paramétricos.
- t-test



$$\text{Unidades reproductivas (URC)} = \frac{\text{HAM} + \text{CFA} + \text{Volumen ovárico}^*}{\text{Edad cronológica}}$$

$$\text{Unidades reproductivas (URB)} = \frac{\text{HAM} + \text{CFA} + \text{Volumen ovárico}^*}{\text{Edad biológica}}$$

$$\text{Unidades reproductivas (URLT)} = \frac{\text{HAM} + \text{CFA} + \text{Volumen ovárico}^*}{\text{Longitud telomérica}}$$



1. Su longitud telomérica

Mediana Longitud Telomérica: 10,1 Kb

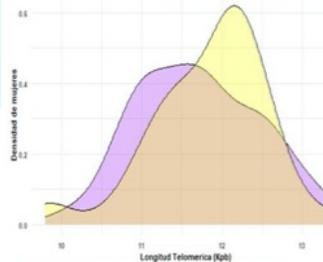


3. Su edad biológica estimada

Edad Biológica Estimada: 83,0 años
Edad Cronológica: 48,3 años

Resultados

Variables	Control (N=66)	SOP (N= 47)	Valor p*
Características físicas			
Edad Cronológica (Años)	24 (22,30 - 31,55)	27 (22 - 31)	0,7
Edad Biológica (Años)	26,95 (22,38 - 32,38)	26 (22 - 30,3)	0,62
Longitud Telomérica (Kpb)	11,70 ± 0,75	11,87 ± 0,74	0,33
Menarquia (Años)	12 (12 - 14)	13 (12 - 14)	0,87
Características de reserva ovárica			
HAM (ng/ml)	4,25 (1,71 - 7,92)	7,41 (5 - 11,7)	0,004
CFA (n folículos)	17,6 ± 6,1	26,81 ± 8,32	6,119 e-9
Volumen Ovárico (ml)	8,7 ± 3,1	12 (9,40 - 17,02)	1,917 e-6
Unidades reproductivas			
URC	33,36 (9,38 - 72,33)	106,754 (60,72 - 166,45)	2,55 e-6
URB	28,16 (9,33 - 63,90)	110,64 (67,70 - 191)	6,8 e-7
URLMT	67,7 (28,94 - 143,27)	245,44 (123,98 - 476,68)	1,06 e-7



	Control	SOP	Valor p*
Longitud Telomérica (Kpb)	11,7	11,87	0,33



Agradecimientos



Referencias

1. T.-P. Lai, W. E. Wright, and J. W. Shay, "Comparison of telomere length measurement methods," *Phil. Trans. R. Soc. B*, vol. 373, no. 1741, p. 20160451, 2018.
2. K. Kalmbach, D. M. Antunes, Y. G. Kramer, D. H. McCulloh, and D. L. Keefe, "Ovarian reserve and response are associated with oocyte telomere DNA content not peripheral blood telomere DNA content," *Fertil. Steril.*, vol. 11, no. 3, pp. e198-e199, 2015.
3. K. H. Kalmbach, D. Antunes, F. Wang, J. Buldo-Licciardi, Y. Kramer, and D. Keefe, "Oocyte telomere length is associated with ovarian reserve and ovarian response in female infertility patients," *Fertil. Steril.*, vol. 100, no. 3, p. S45, 2013.

CIG-04 Galería Científica con enfoque a Citogenómica, Genética y Neuroepigenética

Karem Nieto Martínez, Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, UNAM. Y laboratorios Akrivia | Elizabeth Ramos Raudry, Odry Neurogenética y Genética Clínica | Rebeca Rodríguez Cabral, Dermatología Amcci | Karem.nieto@gmail.com

Introducción: El asesoramiento, aprendizaje y actualización en el área referente a Citogenómica, Genética y Neuroepigenética. Requiere apoyo iconográfico el cual no siempre es accesible para toda la comunidad Médica, de biología y de ciencias de la salud. Esto puede llegar a limitar el potencial de aprendizaje y también el potencial de comprensión del paciente en el asesoramiento Genético

Objetivo(s): Proporcionar imágenes clínicas y radiológicas, videos y audios a través de una galería científica de acceso gratuito para Médicos, Biólogos, y personal de salud. Contribuir a un mejor aprendizaje en referencia a la Citogenómica, Genética y Neurogenética. Contribuir a mejorar el asesoramiento Genético.

Material(es) y Método(s): Se recopilaron Miles de fotografías clínicas y radiológicas con consentimiento informado del paciente así mismo fotografías de estudios de Citogenómica. Se recopiló y editaron más de 60 de videos y audios de los pacientes con consentimiento informado. Y videos explicativos.

Resultado(s): Galería Científica con enfoque a Citogenómica, Genética y Neurogenética <https://www.odry-neurogenetica-imagenes.com/>

Conclusión(es): Se realizo una Galería Científica con enfoque a Citogenómica, Genética y Neurogenética <https://www.odry-neurogenetica-imagenes.com/>
De acceso gratuito para Médicos, biólogo y personal de salud



Galería Científica con enfoque a Citogenómica, Genética y Neuroepigenética



ODRY

Neurogenética y genética clínica



Biól. Karem Nieto Martínez^{1,3}, Dra. Rebeca Rodríguez Cabral⁴, Dra. Elizabeth Ramos Raudry²

1. Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, UNAM. 2. Odry Neurogenética y Genética Clínica. 3. Laboratorio Akrivia. 4. Dermatología Amcci

Introducción

El asesoramiento, aprendizaje y actualización en el área referente a Citogenómica, Genética y Neuroepigenética requiere apoyo iconográfico, el cual no siempre es accesible para toda la comunidad médica y científica.

El Asesoramiento Genético es el proceso mediante el cual el médico genetista apoya a entender las implicaciones de los estudios y abordaje a nivel médico y familiar al paciente. El contar con herramientas audiovisuales, permite que la información que se proporciona al paciente sea más fácil de comprender, lo que favorece una toma de decisiones con mayor conocimiento y comprensión de la patología y de lo que ello implica.

El contar con una plataforma gratuita con material didáctico audiovisual que proporcione herramientas de apoyo, permitirá comprender e integrar el conocimiento de manera clara a estudiantes, médicos y pacientes.

Objetivos

- Proporcionar imágenes clínicas, radiológicas, videos y audios a través de una galería científica de acceso gratuito para personal médico y científica.
- Contribuir a un mejor aprendizaje en referencia a la Citogenómica, Genética y Neurogenética.
- Contribuir a mejorar la comprensión del paciente y con ello, facilitar el Asesoramiento Genético.

Materiales y Método

Se realizó un compendio del siguiente material didáctico para general una plataforma gratuita para su visualización:

- 3000 imágenes clínicas y radiológicas con consentimiento informado
- 60 videos editados y audios de los pacientes que acuden a la consulta de genética con consentimiento informado
- Videos explicativos.
- Imágenes y animaciones descriptivas de técnicas de Citogenómica.

Para garantizar el buen uso de las imágenes, solo se le dará acceso al personal que lo solicite con cédula de especialidad.

Resultados

Se generó la siguiente página:

Galería Científica con enfoque a Citogenómica, Genética y Neurogenética
<https://www.odry-neurogenetica-imagenes.com/>



Figura 1. Inicio de la página web.



Figura 2. 2A, Galería de imágenes. 2B, Índice de Imágenes. 2C, Compendio de fotografías de cráneo. 2D, Índice de Citogenómica. 2E, Intercambio de Cromátidas Hermanas. 2F, Cromatrispis. Nota: Las figuras 2E y 2F solo se presenta la imagen, se encuentra la animación en la página web.

Conclusiones

Las imágenes, las fotografías y los videos, ofrecen como recurso educativo-didáctico, posibilidades para comprender, analizar, explorar, reflexionar conceptos y discutir en torno a ellos.

El material audiovisual es un soporte funcional como recurso pedagógico que contribuye a:

- La comprensión de contenidos abstractos y difíciles de interpretar.
- La motivación para aprender y profundizar con lecturas complementarias.
- La presentación de nuevos conceptos.
- La promoción del recuerdo de los contenidos aprendidos y enseñados.
- La activación de conocimientos previos.

Estos materiales son herramientas valiosas de apoyo para proporcionar un asesoramiento genético claro y comprensible.

CIG-05 Identificación de cromosoma marcador en un paciente con cariotipos 46,X,+mar[16]/45,X[4]

Maria Teresa Alejandra González Rodríguez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara | Sinhué Alejandro Brukman Jiménez, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Rocío Silva Cruz, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Jorge Román Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Alfredo Corona Rivera, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Lucina Bobadilla Morales, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Graciela Serafin Saucedo, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Liuba Marina Aguirre Salas, División de Pediatría, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | gort24@outlook.com

Introducción: El Síndrome Turner (ST) se caracteriza por la presencia de un cromosoma X estructuralmente normal y la ausencia parcial o total del segundo cromosoma sexual. Se presenta monosomía X en 40-50% de pacientes, 15-25% mosaicismo de X, 10-12% mosaicismo de Y, 30% alteraciones estructurales, principalmente deleciones, isocromosoma y X en anillo. El cromosoma marcador se define como cualquier cromosoma morfológicamente anormal, que no puede ser caracterizado por técnicas de citogenética convencional. La frecuencia de mosaicismo en ST con cromosoma marcador se ha reportado en 1:100,000.

Objetivo(s): Identificar el origen del cromosoma marcador mediante microarreglos.

Material(es) y Método(s): Proposita de 7 años con talla baja (109cm z-2.70), peso 24kg (z0.15), perímetro cefálico 51.2cm, fisuras palpebrales oblicuas, estrabismo divergente izquierdo, nistagmus, pabellones auriculares de implantación baja, cuello corto, tórax en tonel, cubitus valgus y uleritema ofriógenes. Retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo.

Resultado(s): Se realizó cariotipo en sangre periférica de 20 metafases encontrando mos 46,X,+mar[16]/45,X[4]. Para la identificación del cromosoma marcador se realizaron microarreglos empleando el kit CytoScanTMHD en ADN genómico de sangre periférica, con resultado: mos 46,X,+mar[16]/45,X[4].arr[GRCh37](X)x1/Xp11.21q21.1(56687923_83268977)x2.

Conclusión(es): Mediante microarreglos se identificó el cromosoma marcador como un cromosoma X, sus sitios de ruptura y la presencia de mosaico. El fenotipo de la proposita tiene características de ST, así como discapacidad intelectual y dismorfias faciales, hallazgos atípicos en esta aneuploidía. El abordaje de cromosomopatías estructurales mediante técnicas de detección de CNV, como microarreglos, permite la identificación óptima de segmentos cromosómicos no tipificables por citogenética clásica. El uso de microarreglos sustenta la presencia en mosaico de un cromosoma X con doble deleción terminal, sin distinguir entre disposición lineal o en anillo. Aunque citogenéticamente el evento mas probable es la disposición en anillo, el caso continua en estudio, por lo que la confirmación citogenética, FISH y STR complementarán su caracterización y efecto clínico.

CIG-05

wxshkpbzbk



Identificación de cromosoma marcador en un paciente con cariotipo mos 46,X,+mar[16]/45,X[4]

González-Rodríguez, María Teresa Alejandra¹. Brukman-Jiménez, S. Alejandro². Silva-Cruz, Rocío². Corona-Rivera, J. Román³. Corona-Rivera, Alfredo². Bobadilla-Morales, Lucina². Serafín-Saucedo, Graciela². Aguirre-Salas, Liuba M.⁴

1. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
2. Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.
3. Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.
4. División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Introducción: El Síndrome Turner (ST) se caracteriza por la presencia de un cromosoma X estructuralmente normal y la ausencia parcial o total del segundo cromosoma sexual. Se presenta monosomía X en 40-50% de pacientes, 15-25% mosaicismo de X, 10-12% mosaicismo de Y, 30% alteraciones estructurales, principalmente deleciones, isocromosoma y X en anillo (1). El cromosoma marcador se define como cualquier cromosoma morfológicamente anormal, que no puede ser caracterizado por técnicas de citogenética convencional (2). En ST el cromosoma marcador comúnmente deriva de cromosomas sexuales, con frecuencia de mosaicismo de 1:100,000 (3).

Objetivo: Identificar el origen del cromosoma marcador mediante microarreglos.

Resumen clínico: *Proposita* nacida de la gesta 3 de madre con preeclampsia severa, por lo que se interrumpe el embarazo a las 32 SDG. Seguimiento hospitalario por retinopatía del prematuro e hipoacusia. Valorada por el servicio de Genética a los 7 años con talla baja (109cm z-2.70), peso 24kg (z+0.15), IMC 22.2 (z+2.31) perímetro cefálico 51.2cm (z+0.08). Facies tosca con frente ligeramente abombada, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, estrabismo divergente izquierdo, *nistagmus*, pabellones auriculares de implantación baja, boca en carpa y paladar ojival. Cuello corto, tórax en tonel, *cubitus valgus*, camptodactilia del quinto dedo (Fig. 2). Obesidad e hiperlordosis. Se identifica retraso del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Edad ósea retrasada (5 años) cotejada con tablas de Greulich y Pyle. Dentro de la evaluación complementaria no se observan ovarios por USG pélvico. Se diagnostica diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo.



Figura 1. ChrX

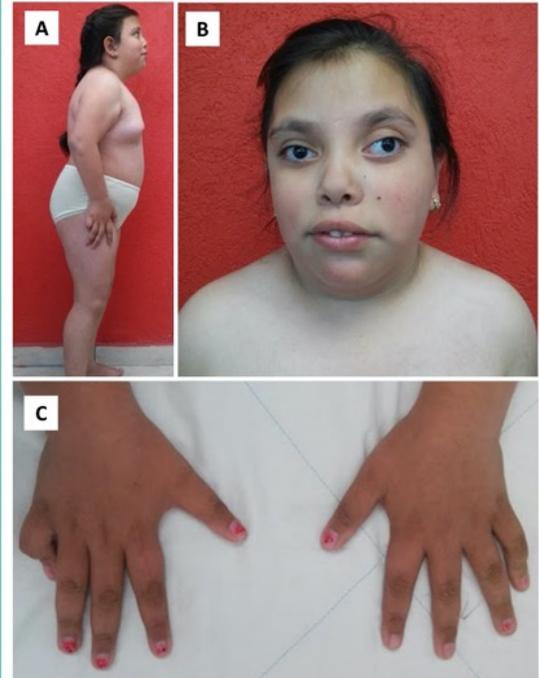


Figura 2. Fenotipo de la *proposita*: A) Habitus. B) Facies. C) Camptodactilia del quinto dedo

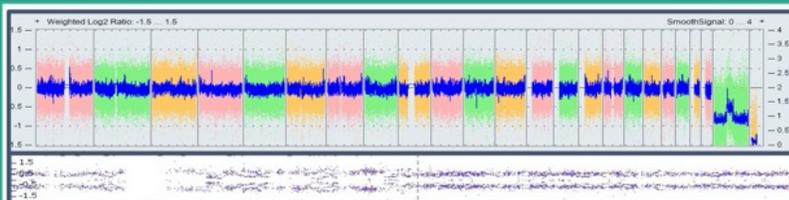


Figura 3. Perfil de análisis de microarreglos detectando pérdida de la mayoría del cromosoma X con excepción de la región Xp11.21q21.1(chrX:56687923_83268977)

Resultados: Se realizó cariotipo en sangre periférica de 20 metafases encontrando mos 46,X,+mar[16]/45,X[4] (Fig. 4). Para la identificación del cromosoma marcador se realizaron microarreglos empleando el kit CytoScan™HD en ADN genómico de sangre periférica (Fig. 1 y 3).

Con resultado:

mos 46,X,+mar[16]/45,X[4].arr[GRCh37](X)x1/ Xp11.21q21.1(56687923_83268977)x2.

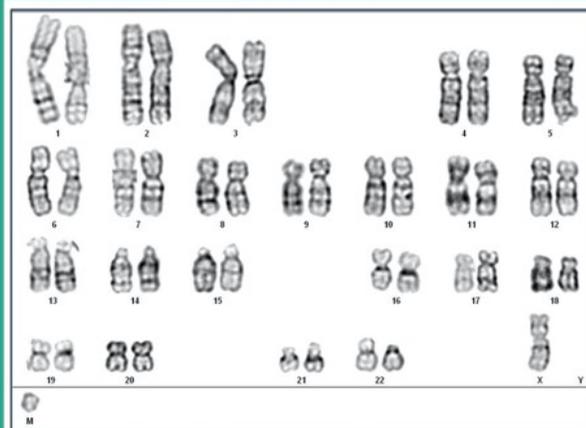


Figura 4. Cariotipo evidenciando cromosoma marcador

Conclusiones: Mediante microarreglos se identificó el cromosoma marcador como un cromosoma X, sus sitios de ruptura y la presencia de mosaico. El fenotipo de la *proposita* tiene características de ST, así como discapacidad intelectual y dismorfias faciales, hallazgos atípicos en esta aneuploidía. El abordaje de cromosopatías estructurales mediante técnicas de detección de CNV, como microarreglos, permite la identificación óptima de segmentos cromosómicos no tipificables por citogenética clásica (4). El uso de microarreglos sustenta la presencia en mosaico de un cromosoma X con doble deleción terminal, sin distinguir entre disposición lineal o en anillo. Aunque citogenéticamente el evento mas probable es la disposición en anillo, el caso continua en estudio, por lo que la confirmación citogenética, FISH y STR de cromosomas sexuales complementarán su caracterización y efecto clínico.

Referencias: 1. Gravholt CH, et al. (2017) Eur J Endocrinol. 2017 Sep;177(3):G1-G70. 2. Wang, H., et al. (2017). Oncology Letters, 13, 4385-4389. 3. Liehr T, et al. (2007) Sex Dev; 1:353-362. 4. Jang, W. (2016) Molecular cytogenetics, 9, 61.

CIG-06 Monosomía 2p25.3-pter y trisomía 15q26.1-qter por translocación materna. Reporte de un caso

Sinuhé Reyes Ruvalcaba, *Instituto Nacional de Pediatría* | Gerardo Rodríguez González, *Instituto Nacional de Pediatría* | Daniel Alejandro Martínez Anaya, | Victoria Del Castillo Ruiz, *Instituto Nacional de Pediatría* | Esther Lieberman Hernández, *Instituto Nacional de Pediatría* | sinuhe_e_ruvarey@hotmail.com

Introducción: La monosomía 2p terminal es poco frecuente, existen menos de 30 casos reportados, 6 de ellos heredados por translocación; asociado a obesidad, retraso en neurodesarrollo, alteraciones del comportamiento y dismorfias faciales (fenotipo Prader-Willi-like). La trisomía 15q terminal, con ~70 casos reportados, regularmente se asocia con sobrecrecimiento, discapacidad intelectual, dismorfias faciales y alteraciones renales.

Objetivo(s): Reporte de caso de monosomía 2p/trisomía 15q terminales por translocación desbalanceada de origen materno. Revisión de la literatura.

Material(es) y Método(s): Material: Femenino de 4 años, única gesta de padres sanos. Antecedente de macrosomía fetal por ultrasonido prenatal. Nace a las 37 sdg con peso 4,375g (Z +2.26), talla 54 cm (Z +2.6), además de presentar dilatación pielocalicial e hidronefrosis bilateralmente, tortícolis derecha y pie varo izquierdo. Actualmente en centílas poblacionales, cursando con plagiocefalia, asimetría facial, dismorfias faciales (epicanto inverso bilateral, endotropía izquierda, puente nasal deprimido, úvula bífida, micrognatia y pabellones auriculares rotados, manos con camptodactilia del segundo, tercer y cuarto dedos, retraso en el neurodesarrollo severo, hipotonía y epilepsia. La neuroimagen muestra asimetría frontal y atrofia subcortical izquierdas. Métodos: Abordaje descriptivo del fenotipo clínico de la paciente. Análisis citogenético con bandas CTG y FISH de subtelómeros de cromosomas 2 y 15 en sangre periférica. Revisión de la literatura.

Resultado(s): Cariotipo inicial de la paciente: 46,XX,add(2)(p25.3) 700B. Madre 46,XX,t(2;15)(p25.3;q26.1) 550B, se desconoce cariotipo del padre. El FISH confirmó translocación balanceada en la madre ish t(2;15)(p25.3-,q26.1+;q26.1-,p25.3+)(VIJyRN2052-,D155936+;D155936-,VIJyRN2052+) y monosomía 2p/trisomía 15q terminales en paciente ish der(2)t(2;15)(p25.3-;q26.1+) mat (VIJyRN2052-;D155935+).

Conclusión(es): Se reporta un primer caso mexicano de monosomía 2p/trisomía 15q terminales, por translocación desbalanceada de origen materno. Existe un caso similar reportado, de origen paterno. La paciente no muestra fenotipo Prader-Willi-like asociado a delección 2p: la trisomía 15q o el origen materno podrían modificarlo. Debemos estar familiarizados con el fenotipo resultante de esta cromosopatía y conocer su prevalencia en nuestra población.



MONOSOMÍA 2p25.3-pter Y TRISOMÍA 15q26.1-qter POR TRANSLOCACIÓN MATERNA. REPORTE DE UN CASO.

Reyes Sinuhé¹, Rodríguez Gerardo¹, Martínez Daniel², Del-Castillo Victoria¹, Lieberman Esther¹.
¹Departamento de Genética Humana, ²Laboratorio de Genética y Cáncer. Instituto Nacional de Pediatría.
 sinuhe_e_ruvarey@hotmail.com, estherlieberman@yahoo.com.mx

Palabras clave: monosomía 2p, trisomía 15q, desbalance cromosómico, translocación.

INTRODUCCIÓN. Existen menos de 30 casos reportados de delección terminal 2p, 6 de ellos heredados por translocación, todos de origen paterno. Esta entidad se asocia con obesidad, retraso en neurodesarrollo, alteraciones del comportamiento y dismorfias faciales (fenotipo Prader-Willi like)[1]. La trisomía 15q terminal, con ~70 casos reportados, se asocia con sobrecrecimiento, discapacidad intelectual, dismorfias faciales y alteraciones renales[2]. Los genes sensibles a dosis *MYT1L* en 2p25.3 e *IGF1R* en 15q25.3 se plantean como candidatos principales del fenotipo en estas 2 entidades[1,2]. No existen casos previos reportados de delección 2p terminal de origen materno.

OBJETIVO. Reportar el primer caso mexicano de monosomía 2p/trisomía 15q terminales por translocación desbalanceada de origen materno y hacer una revisión de la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO. Femenino de 4 años, única gesta de padres jóvenes sanos (pareja disuelta). La madre tiene 3 medios hermanos por rama paterna, sanos. Antecedente de macrosomía fetal por ultrasonido prenatal. Nace a las 37 sdg, peso 4,375g(Z+2.26), talla 54 cm(Z+2.6), además de presentar pielectasia e hidronefrosis bilateralmente, torticolis derecha, pie equino varo izquierdo e hipotonía. Actualmente en centiles poblacionales, con plagiocefalia, dismorfias craneocorporales (Fig 1), retraso en el neurodesarrollo severo, espasticidad secundaria y epilepsia. La neuroimagen muestra asimetría cerebral de predominio frontal y occipital y atrofia subcortical izquierda (Fig 2).



FIG 1. FENOTIPO Y RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: Se observa una facies asimétrica con cejas arqueadas, epicanto inverso bilateral, estrabismo divergente, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, oligodontia y úvula bifida (1A). Pabellones auriculares de implantación baja y rotación posterior (1B), retrognatía, manos con camptodactilia del segundo, tercer y cuarto dedo (1C), pie equino varo izquierdo (1D). Neuroimagen (1E).

METODOLOGÍA. Previo consentimiento informado se realizó: 1. Abordaje descriptivo del fenotipo clínico de la paciente. 2. Análisis citogenético con bandas GTG y FISH de subtelómeros de cromosomas 2 y 15 en sangre periférica, en paciente y madre. 3. Revisión de la literatura.

RESULTADOS. Cariotipo inicial de probando: 46,XX,add(2)(p25.3) 700B. Estudio citogenético con bandas GTG y FISH en la madre: 46,XX,t(2;15)(p25.3;q26.1).ish t(2;15)(p25.3;q26.1+;q26.1-,p25.3+)(VIJyRN2052-,D155936+;D155936-,VIJyRN2052+)[15] (Fig 2A-B). FISH en probando con monosomía 2p/trisomía 15q terminales (ish der(2)t(2;15)(p25.3;q26.1+) mat (VIJyRN2052-;D155935+) (Fig 2C-D). Cariotipo de abuela materna normal (abuelo materno finado). Se esquematiza origen de la segregación (Fig 2E). Se presenta tabla comparativa de nuestro paciente con lo revisado en la literatura (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE NUESTRO PACIENTE Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.

Fenotipo	Monosomía 2p terminal			Trisomía 15q terminal				Monosomía 2p/trisomía 15q (origen paterno)	Monosomía 2p/trisomía 15q (origen materno)
	Doco-Fenzy [1]	Chh-Ping [2]	Stevens [4]	Chh-Ping [2]	Cannarella [6]	Levy [7]	Tatton-Brown [8]	Doco-Fenzy [1]	Caso presentado
Retraso del crecimiento	+	+							
RGND/DI	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sobrecrecimiento	+		+	+	+	+	+		+
Obesidad	+		+	N/A				+	
Epilepsia	+		+	N/A	+	+	+	+	+
Asimetría facial				N/A		+	+		+
Pielectasia/ alteración renal			+		+	+	+		+
Prader-Willi like	+	+	+	+				+	
Hipotonía	+	+	+	N/A	+	+	+		+

Bibliografía:
 1) M. Doco-Fenzy, et al. *Eur J of Hum Gen.* (2013). Vol 22-4. 2) C. Chh-Ping, et al. *Taiwan J Obstet Gynecol.* (2011). Vol 3: 359-65. 3) M. Czakó, et al. *Am J of Med Gen.* (2004). Vol 131A, 13. 4) S. Stevens, et al. *Am J Med Genet A.* (2011). Vol 155A(11): 2739-45. 5) P. Blanchet, et al. *Plos Genetics.* (2017). Vol 13(6): e1006957. 6) R. Cannarella et al. *Endocr Connect.* (2017). Vol 6-7: 528-539. 7) B. Levy, et al. *Genetics in Med.* (2012). Vol 14: 811-818. 8) K. Tatton-Brown. *Am J of Med Gen.* (2009). Vol 149A-2: 147-54.

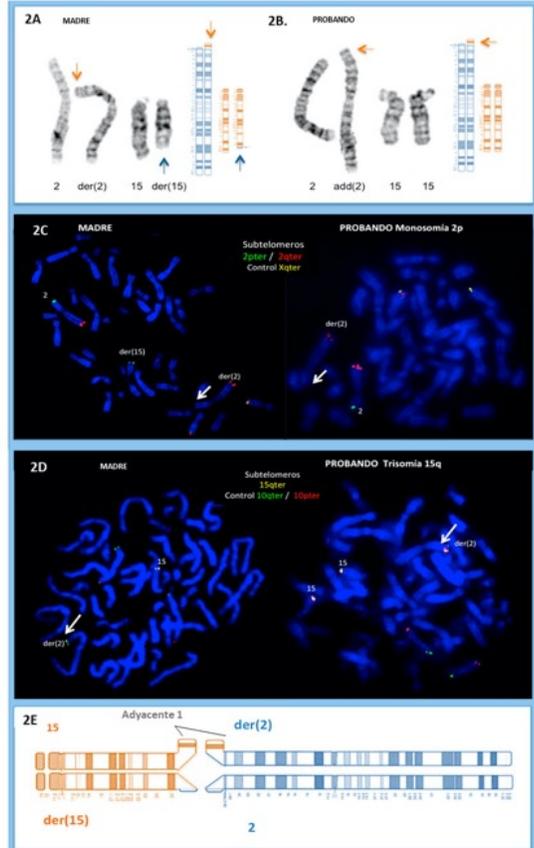


FIG 2. ANÁLISIS CITOGENÉTICO. Cariotipo parcial de la madre (2A) y probando (2B) con los cromosomas involucrados (derivativos marcados con flechas). FISH de subtelómeros del cromosoma 2 que muestra el der(2) en madre y la monosomía 2p en probando (flechas blancas) (2C). FISH de subtelómeros del cromosoma 15 con der(2) en la madre y trisomía 15q en el probando (flechas blancas) (2D). Cruz de paquitenos de la t(2;15)(p25.3;q26.1) con segregación adyacente 1 (2E).

DISCUSIÓN. El paciente parece mostrar características clínicas tanto de monosomía 2p como trisomía 15q de acuerdo a lo reportado previamente en la literatura.

CONCLUSIONES.

- Se reporta un primer caso mexicano de monosomía 2p/trisomía 15q terminales, por translocación desbalanceada de origen materno.
- La citogenética molecular permitió caracterizar la alteración, obtener una correlación genotipo fenotipo y brindar el asesoramiento genético a la familia del paciente.
- Este caso aporta información a favor de la importancia del origen parental en delección 2p previamente ya planteado [1].
- El estudio de microarreglos (en desarrollo) nos permitirá corroborar puntos de ruptura, conocer el tamaño del desbalance y genes involucrados.

CIG-
07

Mosaicismo críptico de los gonosomas en tejidos de las tres diferentes capas germinativas y manifestaciones clínicas de pacientes con sospecha de síndrome Turner

Thania Alejandra Aguayo Orozco, División de Genética, CIBO - IMSS. Doctorado en Genética Humana, CUCS - UdeG | Horacio Rivera Ramírez, División de Genética, CIBO - IMSS. Doctorado en Genética Humana, CUCS - UdeG | Luis Figuera, División de Genética, CIBO - IMSS. Doctorado en Genética Humana, CUCS - UdeG | Eduardo Esparza García, UMAE - Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS | Ingrid Patricia Dávalos Rodríguez, División de Genética, CIBO - IMSS. Doctorado en Genética Humana, CUCS - UdeG | Ma. Guadalupe Domínguez Quezada, División de Genética, CIBO - IMSS. | thaguayo@gmail.com

Introducción: El síndrome Turner (ST) es consecuencia de la pérdida total o parcial del segundo gonosoma. El diagnóstico citogenético se realiza mediante cariotipo en 30 metafases, o bien hibridación in situ fluorescente (FISH) para buscar mosaicismo críptico (MC). Estudios señalan que todas las pacientes Turner son mosaicos que no siempre son detectados con el cariotipo inicial y sugieren la búsqueda en más células y tejidos, además existe controversia en la relación fenotipo-cariotipo.

Objetivo(s): Determinar MC de los gonosomas en tejidos de las tres capas germinativas de pacientes con sospecha de ST y cariotipo 45,X o 46,XX y describir las características clínicas.

Material(es) y Método(s): Se estudiaron 50 pacientes con sospecha de ST y cariotipo 45,X[30] o 46,XX[30]. Se analizaron tejidos de las tres capas germinativas: mesodermo se evaluó en linfocitos de sangre periférica mediante cariotipo en 100 metafases y FISH en 200 núcleos en interfase con sondas centroméricas del X, Y y 7, esta última como control. Para evaluar ectodermo y mesodermo se aplicó FISH en células de mucosa oral y orina. Se calcularon frecuencias de MC y se describió y comparó el fenotipo.

Resultado(s): Se determinó MC del cromosoma X en 15 casos, de ellos, 12 casos revelaron MC en mesodermo mediante cariotipo y tres en ectodermo y endodermo mediante FISH. Ningún caso presentó material del Y. El grado y tipo de mosaicismo fue diferente entre pacientes y tejidos (1-33%) y se relacionó clínicamente con el fenotipo. La comparación de las manifestaciones clínicas entre pacientes 45,X o mos 45,X/46,XX y pacientes 46,XX mostró diferencias significativas para diversos rasgos evaluados.

Conclusión(es): Implementar esta estrategia permitió detectar MC en pacientes que no se consideraban mosaicos por el cariotipo inicial. Aumentar el número de metafases analizadas y aplicar FISH en otros tejidos determinó diferentes grados de mosaicismo, que pueden relacionarse con el fenotipo de forma personalizada.



MOSAICISMO CRÍPTICO DE LOS GONOSOMAS EN TEJIDOS DE LAS TRES DIFERENTES CAPAS GERMINATIVAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME TURNER

Aguayo-Orozco TA^{1,3}, Rivera H^{1,3}, Figuera LE^{1,2,3}, Esparza-García E², Dávalos-Rodríguez IP^{1,2,3} y Domínguez MG¹.
 1. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. 2. Unidad Médica de Alta Especialidad - Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. 3. Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.



INTRODUCCIÓN

El síndrome Turner (ST) es consecuencia de la pérdida total o parcial del segundo gonosoma¹. El diagnóstico citogenético se realiza mediante cariotipo en 30 metafases, o bien hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para buscar mosaicismos crípticos (MC)². Estudios señalan que todas las pacientes Turner son mosaicos que no siempre son detectados con el cariotipo inicial y sugieren la búsqueda en más células y tejidos³, además existe controversia en la relación fenotipo-cariotipo.

OBJETIVOS

Determinar MC de los gonosomas en tejidos de las tres capas germinativas de pacientes con sospecha de ST y cariotipo 45,X o 46,XX y describir las características clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

- 24 pacientes 45,X[30] y 26 pacientes 46,XX[30].
- Promedio de edad: **12.66 ± 8.61** años.
- 50 pacientes → **Cariotipo 100 metafases**
 - 13 pacientes con MC (26%).
 - Para el grupo 45,X el grado de MC de la línea 46,XX osciló entre 1-3% (5 pacientes).
 - Para el grupo 46,XX el grado de MC de la línea 45,X osciló entre 1-5% (8 pacientes).
- **FISH en 3 tejidos en sólo 3 pacientes** (cuadro 1 y figuras 1 - 3).
- FISH incrementó de **26 a 30%** de MC detectado.
- Ningún caso presentó material del Y.
- El grado de MC entre pacientes y tejidos fue de 1-33% (cuadro 1) y se relacionó clínicamente con el fenotipo.
- La comparación de manifestaciones clínicas entre pacientes 45,X o mos 45,X/46,XX y pacientes 46,XX mostró que las primeras estaban más afectadas en los siguientes aspectos:
 - Endocrinopatías (**p=0.001**)
 - Alteraciones en cuello (**p=0.031**)
 - Anormalidades en tórax (**p=0.022**)
 - Alteraciones piel, pelo y anexos (**p=0.022**)
 - Cantidad de rasgos estigmáticos (**p=0.008**)
- Mientras que las 46,XX mostraron mayor cantidad de rasgos atípicos (**p=0.022**).

Cuadro 1. Frecuencias de mosaicismo en las tres capas germinativas

ID	Cariotipo Inicial y Final	CARIOTIPO		FISH	
		% MC mesodermo	% MC mesodermo	% MC ectodermo	% MC endodermo
1	45,X[30]	0%	5%	8%	31%
	45,X[100]				
2	45,X[30]	0%	0%	33%	24%
	45,X[100]				
3	46,XX[30]	3%	6.5%	9%	3%
	mos 45,X[3]/46,XX[97]				

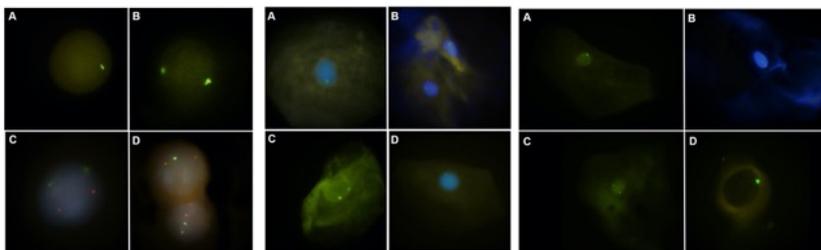


Fig. 1. FISH en núcleos en interfase de linfocitos.

Fig. 2. FISH en núcleos en interfase de mucosa oral.

Fig. 3. FISH en núcleos en interfase de células obtenidas de orina.

Para todas las figuras: A y B. Paciente 45,X inicial a quien se le encontró la línea de rescate. **DXZ1 DY23**
 C y D. Paciente 46,XX inicial a quien se le encontró la línea monosómica. **DXZ1 D7Z1**

CONCLUSIÓN

Implementar esta estrategia permitió detectar MC en pacientes que no se consideraban mosaicos inicialmente. Además se identificaron diferentes grados de mosaicismos, que pueden relacionarse con el fenotipo de forma personalizada.

Bibliografía:

1. Skuse, D., et al. (2018). *Neurogenetics Part 1*, 355-376.
2. CENETEC. (2012). *Guía de práctica clínica*, Secretaría de Salud.
3. Hook, E. & Warburton, D. (2014). *Human Genetics*, 133(4), 417-424.

CIG-08 Presentación de un caso de un Síndrome de Microdelección 1p36 proximal por microarreglos

Alejandro Pinta Castro, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle | María de Jesús Gaytan García, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX | Juana Inés Navarrete Martínez, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX | Luz del Carmen Márquez Quiroz, Laboratorio Genos Médica S.A de C.V | Cuauhtli Nacxtil Azotla Vilchis, Laboratorio Genos Médica S.A de C.V | David Eduardo Cervantes Barragán, Hospital Central Sur de ALta Especialidad, PEMEX | apinta_castro@hotmail.com

Introducción: El síndrome de delección 1p36 (OMIM 607872), es el desorden genómico terminal más común. Tiene una incidencia de 1 en 5,000 a 10,000 recién nacidos. Clínicamente es caracterizado por discapacidad intelectual con retraso en el lenguaje, hipotonía y dismorfias faciales. Existe una gran variabilidad, debida en parte a la región involucrada, el 52% presentan una delección terminal, y el 29% presentan una intersticial (proximal). La haploinsuficiencia de uno o varios genes contribuye al fenotipo diverso. Usualmente el diagnóstico suele realizarse por FISH, sin embargo los microarreglos permiten definir puntos de ruptura.

Objetivo(s): Describir las características clínicas de un paciente con delección 1p36 proximal detectado por microarreglos

Material(es) y Método(s): Paciente femenino de 15a 10m, referida por discapacidad intelectual y dismorfias. Producto de la GI/II de madre de 33 y padre de 40 años, sanos. Embarazo normoevolutivo a termino (41 s.d.g.). P: 3,320, T:52 cm, Apgar 8/9. Hitos del desarrollo atrasados. E.F.: Microcefalia, facies alargada, cabello y cejas escasas, ptosis palpebral franca, pabellones auriculares de implantación limítrofe con hélix desplegado. MsTs con limitación a la supinación del brazo bilateral y manos con camptodactilia bilateral. RMN cerebral: Polimicrogiria frontal bilateral. Valoración cardíaca y ultrasonido renal bilateral. normal

Resultado(s): Cariotipo en sangre periférica: 46,XX bandas G en 25 metafases. Microarreglos de SNPs HD: arr[GRCH38]1p36.21p36.12 (12,641,506_20,287,178)x1,

Conclusión(es): La paciente presenta características descritas en pacientes con síndrome de delección 1p36 proximal. Dentro de los genes con haploinsuficiencia se encuentran PDPN (# OMIM 606883) y SPEN (#OMIM 613484) propuestos como asociados a cardiopatía congénita, sin embargo la paciente no presenta. Otro gen de importancia es el gen SDHB implicado en paraganglioma y feocromocitoma hereditario que requiere vigilancia estrecha en la paciente. Este caso se suma a los previamente reportados y permite contribuir a la correlación de pérdida de información con el fenotipo.



PRESENTACIÓN DE UN CASO DE MICRODELECIÓN 1p36 PROXIMAL Y REVISIÓN DE LA LITERATURA



Pinta-Castro Alejandro (1), Gaytán-García María de Jesús (2), Navarrete- Martínez Juana Inés (3), Márquez-Quiroz Luz del Carmen (4), Azotla-Vilchis Cuauhtli Naxtil (4), Cervantes-Barragán David Eduardo (5)

(1) Estudiante de Medicina de la Facultad Mexicana de Medicina ULSA. (2) Bióloga citogenetista, Servicio de Genética, Hospital Central de Alta Especialidad PEMEX. (3) Jefa del servicio de Genética del HCSAE, PEMEX (4) Laboratorio Genos Médica S.A. de C.V. (5) Médico Adscrito del HCSAE, PEMEX.

Palabras clave: delección 1p36 proximal, microarreglos de SNP, SDHB

Introducción: El síndrome de delección 1p36 (OMIM 607872) es el síndrome de microdelección subtelomérica más común con una incidencia de 1 en 5,000 RNV (Kang et al., 2007). Clínicamente se caracteriza por dismorfias craneofaciales (órbitas profundas, hipoplasia medio facial, puente nasal ancho y deprimido, filtrum largo, mentón prominente, implantación baja de pabellones auriculares), además de discapacidad intelectual, cierre tardío de la fontanela anterior, microbraquicefalia, camptodactilia/braquidactilia, hipotonía central, crisis convulsivas, disgenesia cerebral, cardiopatías congénitas, etc. En 2007, Kang et al definieron una delección en 1p36 aún más proximal y el fenotipo que se encontraba en los pacientes, probablemente por la afectación a diferentes zonas críticas, estos pacientes presentaron defectos cognitivos, hirsutismo, frente prominente, cejas arqueadas, malformaciones congénitas, etc. Presentamos el caso de una paciente cuya delección abarca desde 1p36.21-1p36.13.

Objetivo: Presentación de un caso de microdelección 1p36 proximal.

Reporte de caso: Paciente femenina de 15 años 10 meses referida por discapacidad intelectual y dismorfias. Producto de la GI/GII, madre de 33 y padre de 40 años, sanos. Embarazo normo-evolutivo a término. Peso y talla normales. Hitos del desarrollo atrasados. Exploración física: Microcefalia, facies alargada, cabello escaso, cejas escasas y dispersas en el tercio externo, ptosis palpebral, nariz con narinas hipoplásicas, cavidad oral con paladar ojal, pabellones auriculares con implantación limítrofe con hélix plegado, antrago y antihélix prominente, lóbulo hipoplásico, limitación a la supinación del brazo bilateral, manos con camptodactilia de las falanges distales. Realización de estudios complementarios Resonancia magnética de cráneo simple: Polimicrogria frontal bilateral, Ecocardiografía normal y USG renal normal. Coeficiente intelectual global: 60



Imagen 1: Fotos de la paciente con autorización de los padres por parte del HCSAE PEMEX del servicio de genética

Tabla 1: Comparación de la presentación fenotípica de diferentes puntos de ruptura del síndrome de delección 1p36

	Terminal 1pter-p36.23 (Magenis et al., 1987)	Proximal A 1p36.23p36.22 (Kang et al., 2007)	Proximal B 1p36.13p36.12 (Aagaard et al., 2020)	Caso clínico 1p36.21p36.12
CRANEOFACIAL				
Órbitas profundas	+	-	-	-
Mentón prominente	+	-	-	+
Ptosis palpebral	-	-	+	+
Antihélix prominente	-	-	-	+
NEUROLÓGICO				
Retraso global del crecimiento/Discapacidad intelectual	+	+	+	+
Hipocausia neurosensorial	+	-	-	-
Retraso en el lenguaje	+	+	+	+
Convulsiones	+	-	-	+
Polimicrogria	+	-	-	+
CARDIOLÓGICO				
Cardiopatía dilatada	+	-	-	-
CIA /CIV*	+	+	-	-
Malformación de Ebstein	-	+	-	-
MÚSCULO-ESQUELÉTICO				
Hipotonía	+	-	-	-
Escoliosis	-	-	-	+
Pectum Excavatum	-	-	-	+
Camptodactilia	+	-	-	+

(+) presencia de, (-) ausencia de.

*CIA, Comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular.

Resultados: Se realiza cariotipo en sangre periférica con bandas G. 46,XX en 25 metafases con 400-450 bandas de resolución. Además, se realizó una prueba de Microarreglos de SNPs HD donde se observa una delección de 7.646 Mb, en el locus 1p36: arr[GRCh38] 1p36.21p36.12 (12,641,506_20,287,178)x1, compatible con una delección en la región 1p36 de 7.6 Mb, donde se encuentra una pérdida de 136 genes.

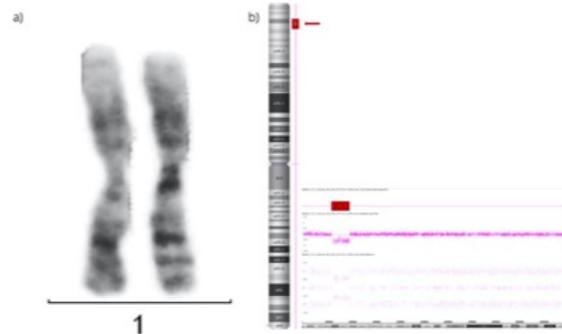


Imagen 2: a) Cromosoma 1 del cariotipo parcial. b) Microarreglo de SNPs HD de la paciente donde se puede observar una delección de 7.646 kb, en el locus 1p36: arr[GRCh38] 1p36.21p36.12 (12,641,506_20,287,178)x1, pérdida de 136 genes

Discusión: La descripción de casos de delección de 1p36, ha permitido distinguir características clínicas y genes involucrados en la pérdida de la región distal y la región proximal. Kang et al.2007 y Aagaard et al., 2020 proponen que deben de existir características comunes y propias en los pacientes que presentan delecciones en estos diferentes puntos de ruptura, lo que explica la variabilidad clínica descrita en reportes de esta entidad.

En el presente caso se encuentran características comunes a lo descrito en la literatura de esta entidad. La paciente presenta pérdida de 136 genes, dentro de los genes delecionados se encuentran SPEN, el cual se ha relacionado con riesgo de cardiomiopatías congénitas (Jordan et al., 2015) en delecciones similares, sin embargo nuestro caso no presenta. Un gen relevante es el gen SDHB, cuyas mutaciones germinales son causa de paraganglioma (OMIM 115310) y feocromocitoma (OMIM 171300) hereditario, entidad caracterizada por la presencia de tumores vasculares en la cabeza y en el cuello, frecuentemente en la bifurcación carotídea y feocromocitoma (tumores suprarrenales clásicamente productores de catecolaminas) (Astuti D et al., 2001). Existen reportes previos en la literatura de esta entidad con la aparición de estos tumores (Murakoshi et al., 2017), por lo que este caso requiere vigilancia estrecha. Por último, el gen UBR4 es un gran candidato para datos conductuales y cognitivos en los pacientes con una delección 1p36 proximal B y podría estar relacionado con ptosis y defectos cardiacos (Aagaard et al., 2020).

Conclusión: Inicialmente la paciente se abordó con técnicas citogenéticas convencionales, sin embargo no se concluyó un diagnóstico, por lo que el acceso a tecnología, permite llegar a diagnósticos etiológicos de certeza en pacientes con características inespecíficas o comunes a diferentes entidades, asegurando un correcto seguimiento al paciente y establecer riesgos de recurrencia a la familia, como ocurrió en este caso.

REFERENCIAS

- Kang SH, Scheffer A, Ou Z, et al. Identification of proximal 1p36 deletions using array-CGH: a possible new syndrome. Clin Genet. 2007; 72(4):329-338.
- Murakoshi et al. Abdominal paraganglioma in a young woman with 1p36 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Feb;173(2):495-500
- Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update. Appl Clin Genet. 2015 Aug 27;8:189-200.
- Agatino Battaglia, MD. GeneReviews: 1p36 Deletion Syndrome [Internet]; Consultado 23 Feb 2020;. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>
- Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. Am J Hum Genet. 2001 Jul;69(1):49-54
- Feichtinger R, Mucha B, Hengel H, Ortl Z, Makowski C, Dörtz J, et al. Allelic variants in the transcription factor PAX7 are a new genetic cause of myopathy. Genetics in Medicine. 2019;21(11):2521-2531.
- Aagaard-Holting L, Brasch-Andersen C, Coe H, et al. A new 1p36.13-1p36.12 microdeletion syndrome characterized by learning disability, behavioral abnormalities, and ptosis. Clinical Genetics. 2020; 97:927-932

CIG-09 Síndrome de deleción 22q11.2 en una muestra de pacientes con Cardiomiopatía congénita y descripción de su fenotipo

David Cruz Robles, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Ana Carolina Cruz Miranda, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Edith Álvarez León, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Alfonso Buendía Hernández, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Mariana Alcione Rives Güendulain, Programa de Maestría en Ciencias Médicas (PMDCMOyS), Facultad de Medicina, UNAM. | crumis@hotmail.com

Introducción: El síndrome de deleción 22q11.2 (del22q11.2) se presenta en uno de cada 2000 a 4000 nacidos vivos, quienes además de la cardiopatía congénita (CC) presentan más de 150 características clínicas: principalmente deficiencias inmunes, retraso en el desarrollo psicomotor, dismorfias faciales y palatinas y dificultad en la alimentación. Esta gran heterogeneidad genética y variabilidad fenotípica nos motiva a estudiar la del(22)(q11.2), mediante técnicas de citogenética molecular como el MLPA.

Objetivo(s): Identificar la del(22)(q11.2), por medio de MLPA, en pacientes con CC y dimorfismo craneofacial (DCF) sugestivo del síndrome del22q11.2, describir las características clínicas encontradas y su relación fenotipo-genotipo.

Material(es) y Método(s): Estudio ambispectivo de 182 pacientes captados entre 2012 y 2019 en el INCICH, con CC y fenotipo del síndrome del22q11.2, valorados por Cardiólogo Pediatra. Se obtuvo DNA a partir de monocitos de los pacientes y se procesaron mediante MLPA kit P250-B2 (DiGeorge probemix) y/o kit P311-A2 (Congenital Heart Disease) MRC-Holland. Se obtuvieron datos clínicos de cada paciente en su Archivo Clínico Electrónico.

Resultado(s): 55/182 pacientes tuvieron del(22)(q11.2). 21/55 tuvo Tetralogía de Fallot (TF), 15/55 Atresia Pulmonar y 7/55 Tronco arterioso común. Arco aórtico derecho en 22/55 y subclavia aberrante en 19/55. Malformaciones de manos y pies 34/55, defectos plaquetarios 22/55, alteraciones de la inmunidad 18/55, epilepsia 8/55, esquizofrenia 5/55, hipocalcemia 4/55 y malformaciones del tracto genitourinario 4/55. Aplasia o hipoplasia del Timo en 6/25. Se procesaron 107/127 muestras con MLPA P311 (Otras CC), y se observaron 10/107 con deleción en CLTCL, CDC45 y GP1BB.

Conclusión(es): La TF es la cardiopatía mayormente asociada al síndrome del22q11.2. Las anomalías de la subclavia y el arco aórtico derecho están asociadas a la del(22)(q11.2). La trombocitopenia y plaquetas gigantes son más frecuentes de lo reportado. Se observó la deleción LCR A-B en 10/107 casos negativos para el kit MLPA P-250.

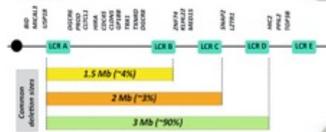


DETECCIÓN DE LA del(22)(q11.2) POR MLPA EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA Y DESCRIPCIÓN DE SU FENOTIPO.

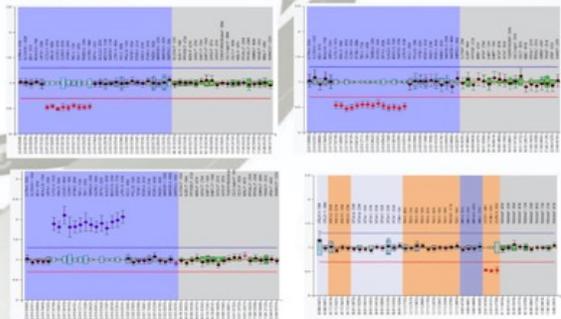
David Cruz Robles¹, Ana Carolina Cruz Miranda², Edith Álvarez León¹, Alfonso Buendía Hernández², Mariana Alcione Rives Güendulain³. Departamentos de ¹Biología Molecular y ²Cardiología pediátrica del Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez" y ³ Programa de Maestría en Ciencias Médicas (PMDCMOyS), Facultad de Medicina, UNAM. crumis@hotmail.com.

Palabras clave: Cardiopatía Congénita, del(22)(q11.2), MLPA.

INTRODUCCIÓN. El síndrome de delección 22q11.2 se presenta en 1/2000 a 1/4000 RNV o >1/1000 en cohortes prenatales. Además de la cardiopatía congénita (CC), se presenta con más de 150 características clínicas, principalmente deficiencias inmunes, retraso en el desarrollo psicomotor, dismorfias faciales y palatinas y alteraciones neurológicas. Esta gran heterogeneidad genética y variabilidad fenotípica nos motiva a estudiar la del(22)(q11.2) mediante técnicas de citogenética molecular como el MLPA.

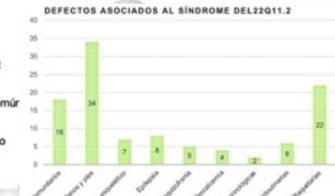
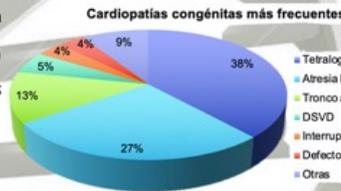


RESULTADOS

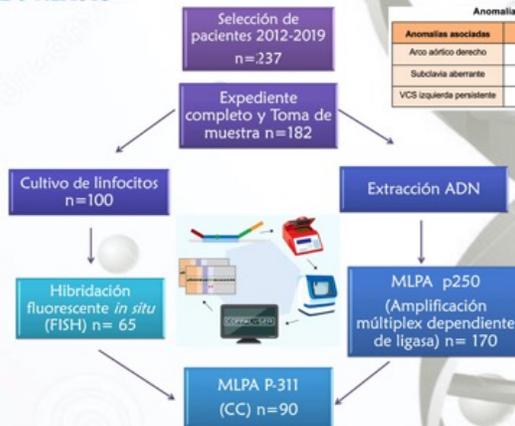


55 casos resultaron positivos para del(22)(q11.2) y 4 con dup(22)(q11.2). 46/170 MLPA P250 + y 9/90 MLPA P311 +, 21/65 FISH +.

OBJETIVO. Identificar la del(22)(q11.2), por medio de MLPA, en pacientes con CC y dimorfismo craneofacial (DCF) sugestivo del síndrome, describir las características clínicas encontradas y su relación fenotipo-genotipo.



MATERIAL Y MÉTODOS



Anomalías extracardíacas asociadas

Anomalías asociadas	DEL22q11.2 (n=55)	Sin delección (n=127)
Arco aórtico derecho	40% (22)	21% (27)
Subclavia aberrante	34% (19)	5.5% (7)
VCS izquierda persistente	10% (6)	12.5% (16)

Características del tino evaluadas durante el transquirúrgico de una muestra de pacientes

	Con Delección 22q11.2	Sin delección	Total
Pacientes evaluados	25	49	74
Aplasia/hipoplasia del tino	6 (24%)	5 (10.2%)	11 (14.8%)
Timo normal	19 (76%)	44 (89.8%)	63 (85.2%)

Correlación genotipo-fenotipo de algunos pacientes analizados con MLPA kit P250-B2 MRC-Holland

Paciente	Alteración molecular	Cardiopatía	Anomalías asociadas	Problemas Inmunidad	Alteración plaquetaria	Epilepsia	RDPM
SD-19-79	Duplicación 22q11.2	Tetralogía de Fallot	Arco aórtico derecho	No	No	No	No
SD-19-82	Duplicación 22q11.2	Tetralogía de Fallot	Ninguna	No	No	No	Sí
SD-19-83	Duplicación 22q11.2	Dextrocardia, discordancia AV, DSVd, EP	Ninguna	No	No	No	No
SD20-115	Duplicación 22q11.2	EP crítica + VD hipoplásico	Ninguna	No	No	No	No
SD-18-67	Delección típica (9 sondas)	Tetralogía de Fallot	Válvula pulmonar ausente	Sí	Sí	No	No
SD-18-72	Delección atípica (9 sondas)	Tronco arterioso común	Doble arco aórtico	No	No	No	No
SD-19-97	Delección atípica (9 sondas)	Tronco arterioso común	Arco aórtico derecho	No	No	No	No
SD-18-40	Delección típica (14 sondas)	Tetralogía de Fallot	Arco aórtico derecho	No	No	No	No
SD-18-68	Delección típica (14 sondas)	Tronco arterioso común	Subclavia aberrante	Ausencia de tino	No	No	No
SD-19-88	Delección típica (14 sondas)	DSVD tipo Fallot	Ninguna	Sí	No	No	No



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Aunque la TF es la CC más común, en pacientes con del(22)(q11.2) la IAA es la CC más frecuente. Las anomalías de la subclavia y el arco aórtico están relacionadas a la del(22)(q11.2) y podrían ser un marcador para el diagnóstico clínico al igual que las alteraciones plaquetarias. No encontramos correlación entre el genotipo y fenotipo observados entre delecciones típicas, atípicas y duplicaciones de la región 22q11.2. El 70% de nuestros pacientes permanecen sin diagnóstico molecular.

CIG-10

Translocación (X;8)(q22;13) asociada con amenorrea: reporte de un caso

Alicia Rivera Cameras, *División de Genética CIBO-IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG.* | Ingrid Patricia Dávalos Rodríguez, *División de Genética CIBO-IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG.* | Horacio Rivera Ramírez, *Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG.* | María Guadalupe Domínguez Quezada, *División de Genética CIBO-IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG.* | alicia.rivera50@gmail.com

Introducción: Las translocaciones X;autosoma balanceadas se presentan con una frecuencia de 1:30 000 nacidos vivos. Salvo algunas excepciones, las mujeres portadoras de translocaciones con un punto de ruptura dentro de la región crítica Xq13–q26 sufren de insuficiencia ovárica e infertilidad. Ocasionalmente, algunas de estas pacientes presentan además anomalías congénitas y discapacidad intelectual.

Objetivo(s): Describir una paciente femenina de 28 años con amenorrea primaria y t(X;8)(q22;q13) para discutir la relación entre el punto de ruptura en Xq22 y la falla ovárica prematura.

Material(es) y Método(s): El análisis citogenético en 16 metafases de un cultivo de linfocitos de sangre periférica y teñidas con bandas GTG reveló una t(X;8)(q22;13) aparentemente equilibrada y probablemente de novo.

Resultado(s): Paciente femenina de 28 años que acude a consulta de Genética por amenorrea primaria; su capacidad intelectual, caracteres sexuales y estatura (1.62 m) eran normales pero su IMC fue 32.4. La RMN reveló hipófisis sin alteraciones mientras que el ultrasonido pélvico mostró útero hipotrófico.

Conclusión(es): Las translocaciones X;autosoma pueden conducir a insuficiencia ovárica primaria o secundaria dependiendo de la localización del punto de ruptura en el cromosoma X. A este respecto, desde hace casi 50 años se identificó la región Xq13–q26 como crítica para el desarrollo y la función ovárica normales. Aunque este segmento se subdivide en dos porciones funcionalmente diferentes, se sabe que el punto de ruptura de translocaciones equilibradas resultantes en falla ovárica prematura ocurre en su mayoría en la región Xq13–q21 (POF2). La paciente descrita presenta amenorrea y translocación (X;8) que involucra Xq22, lo que se relaciona con una insuficiencia ovárica prematura.



Translocación (X;8)(q22;13) asociada con amenorrea: reporte de un caso.

Rivera-Cameras A^{1,2}, Dávalos-Rodríguez IP^{1,2}, Rivera-Ramírez H¹, Domínguez-Quezada MG^{1,2}.

1) Departamento de Biología Molecular y Genómica, Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jal. México. 2) División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal. México.
e-mail: alicia.rivera50@gmail.com; madq67@yahoo.com.mx



Introducción.

La frecuencia de translocaciones X;A (X;Autosoma) balanceadas es de 1:30 000 nacidos vivos. Salvo algunas excepciones, las mujeres portadoras de t(X;A) con un punto de ruptura dentro de la región Xq13–q26 —identificada como crítica para el desarrollo y la función ovárica normales hace casi 50 años— sufren de insuficiencia ovárica e infertilidad. De las dos porciones funcionalmente diferentes (POI1 en q24–q26 y POI2 en Xq13–q21) comprendidas en dicho segmento, es en la segunda donde se localizan la mayoría de los puntos de ruptura de t(X;A) equilibradas resultantes en falla ovárica prematura. Ocasionalmente, algunas de estas pacientes presentan además anomalías congénitas y discapacidad intelectual.

Objetivo.

Describir una paciente femenina de 28 años con amenorrea primaria y t(X;8)(q22;q13) para discutir la relación entre el punto de ruptura en Xq22 y la falla ovárica prematura.

Reporte de caso.

Paciente femenina de 28 años que acude a consulta de Genética por amenorrea primaria; su capacidad intelectual, caracteres sexuales y estatura (1.72m) eran normales pero su IMC fue 32.4. La RMN reveló hipófisis sin alteraciones mientras que el ultrasonido pélvico mostró útero hipotrófico.

Cuadro 1. Quince translocaciones (X;8) constitucionales en mujeres portadoras (ordenadas por punto de ruptura en el X de pter a qter)

Paciente	Cariotipo	Fenotipo	Referencia
1	46,X,t(X;8)(p11.2;q24.1)nd	Discapacidad intelectual.	Waters, J, et al. (2001)
2	46,X,t(X;8)(p11.2;q24.3)dn	Fenotipo de Sx. Cornelia de Lange	A Egemen, et al. (2005)
3	46,X,t(X;8)(p11.4;p21.3)dn	Dificultades de aprendizaje	Waters, J, et al. (2001)
4	46,X,t(X;8)(p21.1;q24.3)nd	Distrofia muscular de Duchenne	Boyd et al. (1986)
5	46,X,t(X;8)(q13.1;p11)nd	Abortos recurrentes	Waters, J, et al. (2001)
6	46,X,t(X;8)(q13;p21.2)nd	Síndrome Aarskog	Bawle et al. (1984)
7	46,X,t(X;8)(q21;p23) nd	Amenorrea e hipoplasia ovárica	Mattei, M. G., et al. (1982)
8	46,X,t(X;8)(q21;p23)nd	Disgenesia gonadal	Mattei, M. G., et al. (1982)
9	46,X,t(X;8)(q22;13)dn	Amenorrea primaria y útero hipotrófico	Caso actual
10	46,X,t(X;8)(q25;q24.3)nd	Retraso psicomotor e hipoplasia cerebelar congénita	Di Gregorio, et al. (2013)
11	46,X,t(X;8)(q26 or 28;q12)nd	Normal	Waters, J, et al. (2001)
12	46,X,t(X;8)(q26;q12)nd	Normal	Carpenter, et al. (1983)
13	46,X,t(X;8)(q28;q11.23)nd	Dificultades de aprendizaje + hijo 46,Y,t(X;8)(q28;q11.23)	Waters, J, et al. (2001)
14	46,X,t(X;8)(q28;q11.23)mat	Dificultades de aprendizaje	Waters, J, et al. (2001)
15	46,X,t(X;8)(q28;q12)mat	Discapacidad intelectual sin asociación sindrómica	Cox, J. J, et al. (2003)

Abreviaturas: dn = *de novo*; mat = materna; nd = ocurrencia no determinada

Metodología y Resultados.

El análisis citogenético en 16 metafases de un cultivo de linfocitos de sangre periférica y teñidas con bandas GTG reveló una t(X;8)(q22;13) aparentemente equilibrada y probablemente *de novo*, (Figura 1).

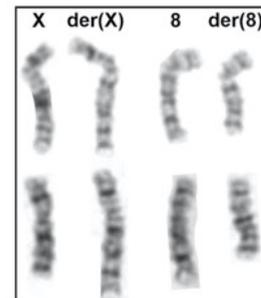


Figura 1. Metafases de la paciente teñidas con bandas GTG muestran los cromosomas X y 8 normales, así como los derivados resultantes de la translocación (X;8)(q22;13) balanceada.

Discusión.

Esta translocación es aparentemente única y representa el 15º caso de las relativamente raras t(X;8) equilibradas en mujeres (Cuadro 1). Diversas hipótesis se han expuesto para explicar la relación entre translocaciones X-autosoma equilibrada y POI; **1) Alteración genética**, apuesta a un grupo de genes involucrados en las regiones críticas para la función ovárica, lo que da como resultado disgenesia gonadal **2) Error de meiosis**, sugiere que las translocaciones alteran genes que podrían influir en la dinámica cromosómica del XX durante la formación y mantenimiento de los folículos ováricos, se ha propuesto que el emparejamiento incorrecto de los cromosomas derivados de la translocación podrían afectar los puntos de control entre las fases de meiosis en las células germinales y conducir a la apoptosis de los ovocitos. **3) Efecto de posición**, ha sido demostrado que las rupturas o deleciones cromosómicas en regiones pobres de genes, como Xq21, podrían interferir con el funcionamiento de genes localizados lejos del punto de ruptura ya que podrían contener secuencias reguladoras, por lo tanto, la translocación podría estar relacionada con la expresión desregulada de los genes ováricos y no necesariamente a la interrupción directa de su secuencia.

Conclusiones.

La paciente aquí descrita, al igual que numerosas otras t(X;A) con punto de ruptura en Xq22, presenta falla ovárica y amenorrea primaria atribuible a dicha ruptura. Considerando la prevalencia relativamente alta de este tipo de t(X;A) relacionados con POI, proponemos continuar con investigaciones para identificar la interacción entre fenotipo y regiones críticas específicas del cromosoma X.

REFERENCIAS.

- Gardner, R. M., Sutherland, G. R., & Shaffer, L. G. (2011). Chromosome abnormalities and genetic counseling (No. 61). OUP USA.
- Di-Battista, A., Moyés-Oliveira, M., & Melaragno, M. I. (2020). Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations. *Reproduction*, 160(4), R55-R64.
- Waters, J., Campbell, P., Crocker, A., & Campbell, C. (2001). Phenotypic effects of balanced X-autosome translocations in females: a retrospective survey of 104 cases reported from UK laboratories. *Human genetics*, 108(4), 318-327.

EPG-01 Asociación de SNPs en miR-3117 y miR-612 con el riesgo de susceptibilidad a leucemia linfoblástica aguda infantil

Julio César Reyes Fregoso, *Laboratorios de Investigación en Biología Molecular e Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | Miriam Fabiola Ayón Pérez, *Laboratorios de Investigación en Biología Molecular e Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | Norberto Vibanco Pérez, *Laboratorios de Investigación en Biología Molecular e Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | Ma. de Jesús Durán Avelar, *Laboratorios de Investigación en Biología Molecular e Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | Yazmín Gómez Gómez, *Laboratorio de Biomedicina Molecular. Universidad Autónoma de Guerrero* | Jorge Organista Nava, *Laboratorio de Biomedicina Molecular. Universidad Autónoma de Guerrero* | Marco Antonio Leyva Vázquez, *Laboratorio de Biomedicina Molecular. Universidad Autónoma de Guerrero* | Sahamanta Viridiana Parra Pineda, *Laboratorios de Investigación en Biología Molecular e Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | Juan Manuel Agraz Cibrián, *Laboratorio de Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | Jorge Gutiérrez Franco, *Laboratorio de Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | José Francisco Zambrano Zaragoza, *Laboratorio de Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | Alejandro Vázquez Reyes, *Laboratorios de Investigación en Biología Molecular e Inmunología. Universidad Autónoma de Nayarit* | julio.reyes@uan.edu.mx

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es considerada una enfermedad compleja y común en la infancia, causada por una combinación de la susceptibilidad genética y el medio ambiente. Diversos estudios han demostrado que los micro ARNs (miRNAs) tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito que existen alrededor de 2500 miRNAs que regulan poco más del 50% de los genes humanos, incluso, regulando la función, migración, adhesión y maduración de células B. Las variaciones genéticas en miRNAs pueden alterar su función o incluso su nivel, lo que afecta la expresión de su gen blanco, y por lo tanto, puede aumentar el riesgo de LLA. Diversos estudios han demostrado alteraciones en la expresión en más de 200 miRNAs en pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B

Objetivo(s): Evaluar la asociación del rs12402181 en miR-3117 y rs12803915 en miR-612 con el riesgo de susceptibilidad a leucemia linfoblástica aguda infantil.

Material(es) y Método(s): Se extrajo ADN de 156 muestras de pacientes pediátricos mexicanos con LLA preB y 172 muestras de sujetos sanos con el paquete comercial E.Z.N.A.® Blood DNA Mini Kit. Se realizó la genotipificación de los rs12402181 y rs12803915 por PCR-Tiempo real.

Resultado(s): Para cada población, ambos polimorfismos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. El rs12402181 del miR 3117-3 se asoció estadísticamente con el riesgo a desarrollar LLA, OR = 2.48 (IC 95%: 1.26 – 4.86, p=0.0099) con el genotipo recesivo A/A. Además, mostró una asociación de riesgo con un OR de 1.92 (1.23 – 3.01, p=0.0042) en el modelo dominante. El rs12803915 no presentó asociación de riesgo para desarrollar LLA.

Conclusión(es): Existe una asociación de riesgo (OR 2.48) de padecer LLA con el genotipo A/A del rs12402181 en pacientes pediátricos mexicanos, por lo que podría considerarse como un potencial biomarcador de riesgo para LLA infantil.



Asociación de SNPs en *miR-3117* y *miR-612* con el riesgo de susceptibilidad a leucemia linfoblástica aguda infantil



Julio César Reyes-Fregoso¹, Miriam Fabiola Ayón-Pérez¹, Norberto Vibanco-Pérez¹, Ma. de Jesús Durán-Avelar¹, Yazmín Gómez-Gómez², Jorge Organista-Nava², Marco Antonio Leyva-Vázquez², Sahamanta Viridiana Parra-Pineda¹, Juan Manuel Agraz-Cibrián³, Jorge Gutiérrez Franco³, José Francisco Zambrano-Zaragoza³, Alejandro Vázquez-Reyes^{1*}

¹Laboratorios de Investigación en Biología Molecular e Inmunología. Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas. Universidad Autónoma de Nayarit. Tepic, Nayarit, México; ²Laboratorio de Biomedicina Molecular. Facultad de Ciencias Químico Biológicas. Universidad Autónoma de Guerrero. Chilpancingo, Guerrero, México; ³Laboratorio de Investigación en Inmunología. Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas. Universidad Autónoma de Nayarit. Tepic, Nayarit, México

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es considerada una enfermedad compleja y común en la infancia, causada por una combinación de la susceptibilidad genética y el medio ambiente. Diversos estudios han demostrado que los micro ARNs (miRNAs) tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito que existen alrededor de 2500 miRNAs que regulan poco más del 50% de los genes humanos, incluso, regulando la función, migración, adhesión y maduración de células B. Las variaciones genéticas en miRNAs pueden alterar su función o incluso su nivel, lo que afecta la expresión de su gen blanco, y por lo tanto, puede aumentar el riesgo de LLA. Diversos estudios han demostrado alteraciones en la expresión en más de 200 miRNAs en pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B

OBJETIVO

Determinar la asociación del rs12402181 en *miR-3117* y rs12803915 en *miR-612* con el riesgo de susceptibilidad a leucemia linfoblástica aguda infantil.

BIBLIOGRAFÍA

- Raimondi S C. Cytogenetics of acute leukemias. Childhood leukemias, ed. Ching-Hon Pui. Cambridge University Press. 2006.
- Gutiérrez-Camino A, Martín Guerrero I, Dolzan V, et al. Involvement of SNPs in *miR-3117* and *miR-3689d2* in childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Oncotarget*. 2018;9:22907-22914
- Alahari S. MicroRNA in cancer. New Orleans: Springer; 2013.
- Wang M, Chu H, Li P, Yuan L, Fu G, et al. (2012) Genetic variants in miRNAs predict bladder cancer risk and recurrence. *Cancer research* 72: 6173–82.
- Dweep H, Gretz N. miRWalk2.0: a comprehensive atlas of microRNA-target interactions. *Nat Methods*. 2015;12:697.

MATERIAL Y MÉTODOS

Extracción de ADN con paquete E.Z.N.A.® Blood DNA Mini Kit

- 156 pacientes pediátricos mexicanos con LLA.
- 172 sujetos sanos.

Genotipificación por PCR-tiempo real.

- rs12402181
- rs12803915

RESULTADOS

rs12803915 en <i>miR-612</i>	rs12402181 en <i>miR-3117</i>
Poblaciones en equilibrio Hardy-Weinberg.	Poblaciones en equilibrio Hardy-Weinberg
No presentó asociación de riesgo para desarrollar LLA	Presentó asociación estadística con el riesgo a desarrollar LLA: OR = 2.48 (IC 95%: 1.26 – 4.86, p=0.0099) con el modelo recesivo en genotipo A/A. OR = 1.92 (1.23 – 3.01, p=0.0042) en el modelo dominante alelo A.

CONCLUSIONES

Existe una asociación de riesgo (OR 2.48) de padecer LLA con el genotipo A/A del rs12402181 en pacientes pediátricos mexicanos, por lo que podría considerarse como un potencial biomarcador de riesgo para LLA infantil.

Asociación del polimorfismo rs11649622 del gen CDH13 con infecciones EPG-02 cervicovaginales en usuarias de una clínica de atención familiar de Durango, México

Marisela Aguilar Durán, Instituto de Investigación Científica Universidad Juárez del Estado de Durango | Pablo Alvarado Aguilar, Instituto de Investigación Científica Universidad Juárez del Estado de Durango | Alma Rosa Pérez Álamos, Instituto de Investigación Científica Universidad Juárez del Estado de Durango | Nadia Velázquez Hernández, Instituto de Investigación Científica Universidad Juárez del Estado de Durango | aguillarduranm@gmail.com

Introducción: Las infecciones cervicovaginales (ICV) son consideradas la principal causa de consulta en atención primaria, la literatura señala que tienen un componente de predisposición genética como factor relevante de susceptibilidad. Las infecciones pueden ocurrir por múltiples factores, entre los que pueden estar involucrados moléculas de adhesión como las cadherinas, estas moléculas forman un amplio grupo de adhesión calcio-dependientes; de ellas la cadherina 13 está involucrada en procesos de señalización intracelular y adhesión célula-célula. El gen que codifica a esta proteína CDH13, posee un polimorfismo (rs11649622) de sustitución del alelo G por una A, que conlleva a una variación en la región intrónica 7-8 del gen.

Objetivo(s): Determinar la asociación del polimorfismo rs11649622 del gen CDH13 y su relación con la presencia de ICV en usuarias de la Clínica de Atención Familiar del Instituto de Investigación Científica de la Universidad Juárez del Estado de Durango

Material(es) y Método(s): Se reclutaron 206 participantes previa firma de consentimiento informado; se extrajo ADN de sangre periférica mediante el método fenol-cloroformo, se utilizó el método de rt-PCR para la genotipificación del polimorfismo rs11649622 del gen CDH13 empleando sondas taqman (Thermo Fisher Scientific). Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas por conteo directo.

Resultado(s): De las pacientes reclutadas, 95 presentaron ICV lo que representa una prevalencia de 46.1% de infección; la más común fue la vaginosis bacteriana por *Gardnerella vaginalis* con una frecuencia de 65 pacientes (68.4% de las mujeres con ICV y 31.5% de la muestra total). La frecuencia alélica de A fue de 0.72 y las genotípicas fueron A/A 0.47, A/G 0.5 y G/G 0.03 en la población general.

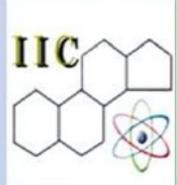
Conclusión(es): El polimorfismo rs11649622 del gen CDH13 no se asoció con la presencia de infecciones cervicovaginales.



Asociación del polimorfismo rs11649622 del gen *CDH13* con infecciones cervico-vaginales (ICV) en usuarias de una clínica de atención familiar de Durango, México.

Aguilar-Durán Marisela¹, Alvarado-Aguilar Pablo¹, Pérez-Alamos Alma Rosa¹, Velázquez Hernández Nadia¹

1) Instituto de Investigación Científica, UJED



INTRODUCCIÓN

Las infecciones pueden ocurrir por múltiples factores, entre los que pueden estar involucradas moléculas de adhesión como las cadherinas, estas moléculas forman un amplio grupo de adhesión calcio-dependientes; de ellas la cadherina 13 está involucrada en procesos de señalización intracelular y adhesión célula-célula. El gen que codifica a esta proteína *CDH13*, posee un polimorfismo (rs11649622) de sustitución del alelo G por una A, que conlleva a una variación en la región intrónica 7-8 del gen.

Esta investigación tiene como finalidad determinar la asociación del polimorfismo rs11649622 del gen *CDH13* y su relación con la presencia de ICV en usuarias de la Clínica de Atención Familiar del Instituto de Investigación Científica de la Universidad Juárez del Estado de Durango.

METODOLOGÍA



RESULTADOS

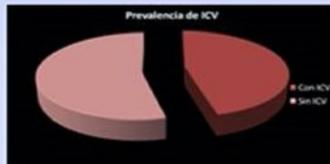


Figura 1. Prevalencia de infección cervico-vaginal

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas

	Total de participantes (n=206)	Con infección cervicovaginal (ICV) (n=95)	Sin infección (n=111)	p-valor
Alelo				
A	72%	72%	73%	0.99
G	28%	28%	27%	
Genotipo				
A/A	47%	46.3%	47.8%	0.99
A/G	50%	50.5%	49.5%	
G/G	3%	3.2%	2.7%	

Tabla 3. Estimación de riesgo por genotipo

GENOTIPO	CON ICV (n=95)	SIN INFECCIÓN (n=111)	RP (IC 95%)	p-valor
A/A	44	53	1	0.97
A/G	48	55	1.05 (0.60-1.83)	
G/G	3	3	1.20 (0.23-6.27)	

Tabla 1. Características clínicas de las participantes

	CON INFECCIÓN ICV (n=95)		SIN INFECCIÓN (n=111)	
	Si (%)	No (%)	Si (%)	No (%)
Flujo	54 (56.8%)	41 (43.2%)	54 (48.6%)	57 (51.4%)
Comezón	43 (45.3%)	52 (54.7%)	37 (33.3%)	74 (66.7%)
Ardor	28 (29.5%)	67 (70.5%)	25 (22.5%)	86 (77.5%)
Irritación	20 (21.1%)	75 (78.9%)	9 (8.1%)	102 (91.9%)
Inflamación	4 (4.2%)	91 (95.8%)	6 (5.4%)	105 (94.6%)
Dolor pélvico	15 (15.8%)	80 (84.2%)	16 (14.4%)	95 (85.6%)
Dolor en relaciones	16 (16.8%)	79 (83.2%)	12 (10.8%)	99 (89.2%)

CONCLUSIÓN

El polimorfismo rs 11649622 del gen *CDH13* no se asoció con la presencia de infecciones cervico-vaginales en la población de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Pfaff D, Erne P, Resink TJ. A guide and guard: the many faces of T-cadherin. *Cell Signal* 2009; 21: 1035-1044.

EPG-03 Biomarcadores genéticos y bioquímicos en pacientes con enfermedad de Parkinson

José Manuel Salas Pacheco, *Universidad Juárez del Estado de Durango* | Ada Sandoval Carrillo, *Universidad Juárez del Estado de Durango* | Francisco Xavier Castellanos Juárez, *Universidad Juárez del Estado de Durango* | Osmel La Llave León, *Universidad Juárez del Estado de Durango* | Edna Madai Méndez Hernández, *Universidad Juárez del Estado de Durango* | Gerardo Quiñones Canales, *Hospital General Santiago Ramón y Cajal-ISSSTE* | Alma Cristina Salas Leal, *Universidad Juárez del Estado de Durango* | Oscar Arias Carrion, *Hospital General Dr. Manuel Gea González* | jsalas_pacheco@hotmail.com

Introducción: A lo largo del tiempo, se han buscado biomarcadores periféricos para el diagnóstico y detección temprana de la enfermedad de Parkinson (EP), entre ellos, los más prometedores son los perfiles de expresión génica y los niveles de la proteína alfa sinucleína (alfa-syn). Sin embargo, las inconsistencias en los resultados requieren prestar atención a la variabilidad genética entre poblaciones.

Objetivo(s): Evaluar un panel multivariable como potencial herramienta pronóstica para la EP el cual incluye expresión génica, concentración de alfa-syn y variantes genéticas en población mexicana.

Material(es) y Método(s): Estudio en 87 pacientes con EP y 87 controles en los que se evaluó la expresión relativa y variantes tipo SNP de los genes PSMC4, SKP1A, UBE2K, ALDH1A1, HSPA8, SNCA por PCR tiempo real y los niveles séricos de alfa-syn por ELISA. Se seleccionaron las variables asociadas a la EP para desarrollar curvas ROC a partir de valores predictivos obtenidos de modelos de regresión.

Resultado(s): Las variables asociadas a la EP fueron los niveles de expresión de HSPA8 y SKP1A, los niveles de alfa-syn y la presencia de los SNPs rs356219 del gen SNCA y rs3764435 del gen ALDH1A1. Se obtuvieron cuatro diferentes modelos que corresponden a las siguientes combinaciones: a) Todas las variables (AUC=0.824); b) SNPs (AUC=0.643); c) Expresión génica (AUC=0.731); d) alfa-syn (AUC=0.690). Evaluando únicamente a los individuos con EP con 5 o menos años de evolución, se obtuvieron valores similares: a) AUC=0.812, b) AUC=0.641, c) AUC=0.739 y d) AUC=0.686.

Conclusión(es): El modelo en el que se incluyeron todas las variables demostró ser el mejor para discriminar entre pacientes sanos y enfermos. El análisis en individuos con 5 o menos años de evolución sugieren que estos marcadores están alterados desde las primeras fases de la EP, indicando que el modelo es estable y puede proponerse como posible biomarcador.



Biomarcadores genéticos y bioquímicos en pacientes con enfermedad de Parkinson



Salas Pacheco José Manuel¹, Sandoval Carrillo Ada¹, Castellanos Juárez Francisco Xavier¹, La Llave León Osmel¹, Méndez Hernández Edna Madai¹, Quiñones Canales Gerardo², Arias Carrión Oscar³ y Salas Leal Alma Cristina¹

¹Instituto de Investigación Científica, UJED-Durango; ²Hospital General Santiago Ramón y Cajal-ISSSTE, Durango; ³Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

A lo largo del tiempo, se han buscado biomarcadores periféricos para el diagnóstico y detección temprana de la enfermedad de Parkinson (EP), entre ellos, los más prometedores son los perfiles de expresión génica y los niveles de la proteína alfa-sinucleína (α -syn) (1-3). Sin embargo, las inconsistencias en los resultados requieren prestar atención a la variabilidad genética entre poblaciones (4).

OBJETIVO

Evaluar un panel multivariable como potencial herramienta pronóstica para la EP que incluya expresión génica, concentración de α -syn y variantes genéticas en población mexicana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de 87 pacientes con EP y 87 controles. La expresión relativa (*PSMC4*, *SKP1A*, *HSPA8*, *UBE2K*, *ALDH1A1* y *SNCA*) y la genotipificación (rs3764435, rs234365, rs2110585, rs305124, rs2236659 y rs356219) se realizaron mediante PCR tiempo real. Los niveles de α -syn se cuantificaron por ELISA. Se seleccionaron las variables asociadas a la EP para desarrollar curvas ROC a partir de valores predictivos obtenidos de modelos de regresión y se evaluó su poder predictivo de la EP.

RESULTADOS

Las variables asociadas a la EP fueron los niveles de expresión de los genes *HSPA8* y *SKP1A*, los niveles de α -syn y la presencia de los polimorfismos rs356219 del gen *SNCA* y rs3764435 del gen *ALDH1A1* (Tabla 1). Se obtuvieron cuatro diferentes modelos, siendo el modelo en el que se incluyeron todas las variables el que presentó el mayor valor de AUC (0.824, IC₉₅=0.755-0.895) cuando se incluyeron a todos los individuos con EP (Fig. 2A). El resultado fue similar al incluir solamente individuos con EP con 5 o menos años de evolución de la enfermedad (Fig. 2B).

BIBLIOGRAFIA

- Xu, L. and J. Pu, *Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenic Dysfunction to Potential Clinical Application*. *Parkinsons Dis*, 2016. **2016**: p. 1720621.
- Simchovitz, A., L. Soreq, and H. Soreq, *Transcriptome profiling in Parkinson's leukocytes: from early diagnostics to neuroimmune therapeutic prospects*. *Curr Opin Pharmacol*, 2016. **26**: p. 102-9.
- Atik, A., T. Stewart, and J. Zhang, *Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson's Disease*. *Brain Pathol*, 2016. **26**(3): p. 410-8.
- Fuchs, J., et al., *Genetic variability in the SNCA gene influences alpha-synuclein levels in the blood and brain*. *FASEB J*, 2008. **22**(5): p. 1327-34.
- Tolosa, E., Wenning, G. and Poewe, W. *The diagnosis of Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(1): p. 75-86.

Tabla 1. Variantes asociadas a la EP usadas en los modelos de probabilidad predictiva.

	B	OR	IC 95%	p
<i>HSPA8</i>	-0.574	0.563	0.381-0.834	0.004
<i>SKP1A</i>	-11.580	<0.001	0.000-0.077	0.012
α -syn total	0.056	1.057	1.005-1.113	0.033
rs356219 <i>SNCA</i>	0.908	2.479	1.287-4.776	0.007
rs3764435 <i>ALDH1A1</i>	-1.076	0.341	0.152-0.766	0.009

B. Coeficiente de regresión. OR. Odds Ratio. IC. Intervalo de Confianza

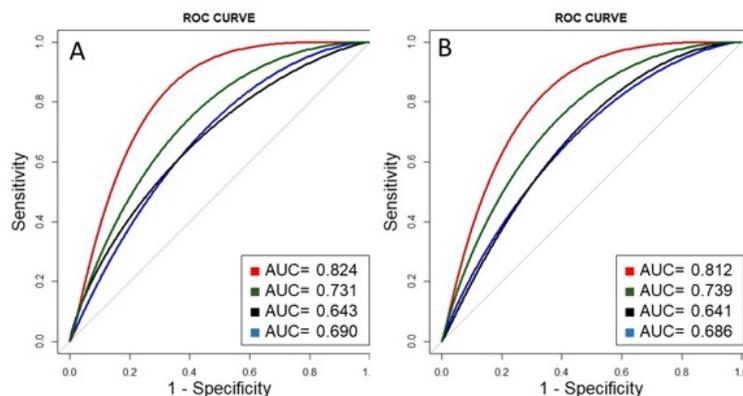


Figura 1. Curvas ROC propuestas para todos los individuos con EP (A) e individuos con EP con 5 o menos años de evolución (B). ■ Todas las variables, ■ expresión de *HSPA8* y *SKP1A*, ■ polimorfismos rs356219 y rs3764435 y ■ α -syn.

CONCLUSIONES

El modelo en el que se incluyeron todas las variables demostró ser el mejor para discriminar entre pacientes sanos y enfermos (AUC=0.824). El análisis en individuos con 5 o menos años de evolución sugiere que estos marcadores están alterados desde las primeras fases de la EP, indicando que el modelo es estable y puede proponerse como posible biomarcador, en virtud de que se ha demostrado que el acierto en el diagnóstico clínico de la EP puede variar de un 53 a un 74% (5).

EPG-04 Características clínicas, epidemiológicas y factores de riesgo asociados a las atresias aisladas del tracto gastrointestinal

Yukiko Paulina Hirata Valdez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición | Leonora Luna Muñoz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición | Jazmín Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición | Osvaldo Máximo Mutchinick Baringoltz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición | yhirata1776@gmail.com

Introducción: Las atresias gastrointestinales (AG) tienen una prevalencia total de 8/10,000, variando por tipo: atresia anorrectal (AAR) atresia esofágica (AE) y atresias intestinales (AI). Los factores de riesgo asociados, excluyendo causas genéticas, varían por tipo de atresia, como edad materna, consanguinidad, orden de gestación, paridad, pérdidas fetales, metrorragia y factores ambientales como exposición materna a pesticidas, medicamentos y otras exposiciones durante el primer trimestre del embarazo.

Objetivo(s): Determinar la prevalencia y posibles factores de riesgo genéticos, ambientales y sociodemográficos asociados a los distintos tipos de AG aisladas en una muestra de recién nacidos vivos (RNV).

Material(es) y Método(s): La muestra se obtuvo del programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de las Malformaciones Congénitas (RYVEMCE), estudio multicéntrico de casos-controles de 1978-2017. Se analizaron variables del RNV, las madres y antecedentes genéticos-ambientales por tipo de atresia. Se utilizaron las pruebas t de Student, X², y como diferencia estadísticamente significativa (DES) $p \leq 0.05$.

Resultado(s): En 1202,272 RNV examinados, se identificaron 411 AG aisladas, 51.34%=AAR, 29.68%=AE, 18.98%=AI; prevalencias=1.76, 1.01 y 0.65/10,000 respectivamente, y mayor prevalencia de varones con AAR (RM=1.98). Se observaron DES en AAR; ingesta de antibióticos (RM=2.18), nivel socioeconómico bajo (RM=1.77), edad materna y paterna mayor que en controles. En AE; parto pretérmino (OR=4.19), cesárea (OR=1.70),

Conclusión(es): Algunos resultados de nuestro estudio son similares a estudios previos en los que describen asociación entre las AAR y nivel socioeconómico bajo, >edad materna y uso de antibióticos en primer trimestre (Wang et al, 2015). Para las AE y AI de manera similar a estudios previos se asociaron a



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS ATRESIAS AISLADAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Yukiko Hirata*, Leonora Luna*, Jazmín Arteaga*, Osvaldo M. Mutchinick*

*Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INTRODUCCIÓN

Las atresias gastrointestinales (AG) tienen una prevalencia total de 8/10,000, variando por tipo: atresia anorrectal (AAR) atresia esofágica (AE) y atresias intestinales (AI). Los factores de riesgo asociados, excluyendo causas genéticas, varían por tipo de atresia, como edad materna, consanguinidad, orden de gestación, paridad, pérdidas fetales, metrorragia y factores ambientales como exposición materna a pesticidas, medicamentos y otras exposiciones durante el primer trimestre del embarazo.

OBJETIVOS

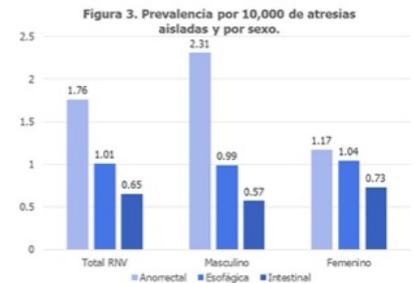
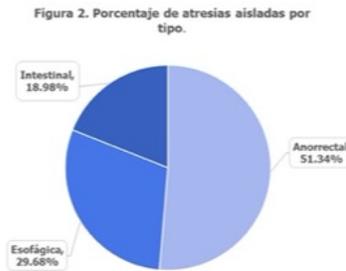
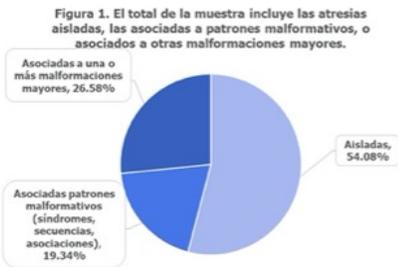
Determinar la prevalencia y posibles factores de riesgo genéticos, ambientales y sociodemográficos asociados a los distintos tipos de AG aisladas en una muestra de recién nacidos vivos (RNV).

METODOLOGÍA

La muestra se obtuvo del programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de las Malformaciones Congénitas (RYVEMCE), estudio multicéntrico de casos-contróles de 1978-2017. Se analizaron variables del RNV, las madres y antecedentes genéticos-ambientales por tipo de atresia. Se utilizaron las pruebas t de Student, χ^2 , y como diferencia estadísticamente significativa (DES) $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

En 1'202,272 RNV examinados, se identificaron 411 AG aisladas (54.08%), 147 asociadas a patrones malformativos (19.32%) y 202 se asociaron a una o más malformaciones mayores (26.54%) (Figura 1). Entre las AG aisladas, 51.34% AAR, 29.68% AE, 18.98% AI (aquí se insertará la gráfica de pastel Figura 2), y prevalencias de 1.76, 1.01 y 0.65/10,000 respectivamente. Y mayor prevalencia de varones con AAR (RM=1.98, IC95%=1.40-2.68, $p < 0.0001$). (Figura 3).



Se observaron diferencias estadísticamente significativas en AAR; supervivencia (RM=7.32, IC95%=1.64-66.94, $p=0.004$), parto pretérmino (RM=2.02, 1.11-3.74, $p=0.013$), ingesta de antibióticos (RM=2.18, IC95%=0.97-5.14, $p=0.039$), nivel socioeconómico bajo (RM=1.77, IC95%=1.17-2.66, $p=0.004$) (Tabla 1). En AE; parto pretérmino (RM=4.19, IC95%=1.88-9.69, $p=0.0001$), cesárea (RM=1.70, IC95%=0.97-2.99, $p=0.048$), <peso y talla en RNV de término (Tabla 2). En AI; parto pretérmino (RM=10.76, IC95%=3.51-38.57, $p < 0.0001$) antecedente de pérdidas fetales (RM=2.86, IC95%=0.99-8.67, $p=0.030$) y <peso en RNV de término (Tabla 3). Edad materna y paterna mayor que en controles para AAR (Tabla 4).

Tabla 1. Características epidemiológicas de atresias anorrectales (AAR) aisladas y sus respectivos controles.

Variable	AAR		Control		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Muerto primeras 72 h.	14	6.7	2	1.0	7.32	1.64-66.94	0.004
Vivo al alta	196	93.3	205	99.0			
Pretérmino	40	23.8	23	13.4	2.02	1.11-3.74	0.013
Término	128	76.2	149	86.6			
Uso de antibióticos	23	14.4	11	7.1	2.18	0.97-5.14	0.039
No usó antibióticos	137	85.6	143	92.9			
NSE <4	133	63.6	104	49.8	1.77	1.17-2.66	0.004
NSE >4	76	36.4	105	50.2			
Escolaridad materna							
<=6 años	117	56.5	93	44.5	1.62	1.08-2.43	0.014
> 6 años	90	43.5	116	55.5			
<= 6 años	102	52.0	84	41.8	1.51	1.00-2.29	0.041
> 6 años	94	48.0	117	58.2			

Tabla 2. Características epidemiológicas de las atresias esofágicas (AE) aisladas y sus respectivos controles

Variable	AE		Control		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Pretérmino	29	34.1	12	11.0	4.19	1.88-9.69	0.0001
Término	56	65.9	97	89.0			
Cesárea	51	42.9	37	30.6	1.70	0.97-2.99	0.048
No cesárea	68	57.1	84	69.4			

Tabla 3. Características epidemiológicas de atresias intestinales (AI) y sus respectivos controles

Variable	AI		Control		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Pretérmino	26	47.3	5	7.7	10.76	3.51-38.57	<0.0001
Término	29	52.7	60	92.3			
Abortos previos	17	37.0	8	17.0	2.86	0.99-8.67	0.030
Sin abortos previos	29	63.0	39	83.0			

Tabla 4. Comparación de medias de edades materna y paterna entre atresias y controles.

Variable	ATRESIA ANORRECTAL			CONTROL		
	n	Media	DE	n	Media	Dif. de la media
Edad materna	210	25.56	6.89	209	24.18	6.27
Edad paterna	203	29.21	8.00	206	27.20	7.12

CONCLUSIONES

Algunos resultados de nuestro estudio son similares a investigaciones previas en los que describen asociación entre las AAR y nivel socioeconómico bajo, >edad materna y uso de antibióticos en primer trimestre (Wang et al, 2015). Para las AE y AI de manera similar a estudios previos se asociaron a <peso y talla, pero difieren en que no se encontró asociación a medicamentos u otras exposiciones ambientales.

Deficiencia de biotinidasa: prevalencia y correlación entre actividad enzimática y hallazgos moleculares en una población de recién nacidos de México

Consuelo Cantú Reyna, Genomi-k S.A.P.I. de C.V. | Héctor Cruz Camino, Genomi-k S.A.P.I. de C.V. | Misael Salazar Alejo, Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; Genomi-k S.A.P.I. de C.V. | Diana Laura Vazquez Cantu, Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; Genomi-k S.A.P.I. de C.V. | René Gómez Gutiérrez, Genomi-k S.A.P.I. de C.V. | cocantu@genomi-k.com

Introducción: La deficiencia de biotinidasa (BIOT) es un error innato del metabolismo con incidencia de 1:61,000 recién nacidos (RN). BIOT altera el reciclaje de biotina, disminuyendo su biodisponibilidad, y provoca manifestaciones neurocutáneas, acidosis cetoláctica y aciduria orgánica. Para prevenir tales manifestaciones, el tamizaje metabólico neonatal ampliado (TMNA) permite la detección oportuna y el tratamiento temprano. Además, debido a la heterogeneidad clínica no se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo, por lo que las decisiones terapéuticas continúan basándose en la actividad enzimática del paciente.

Objetivo(s): Estimar la incidencia de BIOT en una población de RN de México y demostrar la correlación entre genotipo-fenotipo.

Material(es) y Método(s): Se analizaron 249,442 informes de TMNA realizados por Genomi-k desde julio de 2005 hasta diciembre de 2018. Se midió la actividad enzimática sérica y la secuenciación del gen *BTD* a aquellos presuntos positivos previamente evaluados mediante ensayo fluorométrico semicuantitativo. El fenotipo bioquímico se clasificó en: deficiencia profunda (<0,75), deficiencia parcial (0,75-2,25) y falso positivo (2,26-4,9) caracterizado por baja actividad y ausencia de síntomas. La prueba de U de Mann-Whitney se aplicó en el análisis del impacto genotipo-fenotipo (i.e. variantes genéticas y actividad enzimática) entre el grupo 1 (c.[1330G>C];[1330G>C], n=8) y el 2 (c.[1330G>C];[variante patogénica], n=7).

Resultado(s): Se detectaron 8 RN para BIOT parcial y 21 casos de falsos positivos. Se identificaron las variantes: c.[1629C>A], c.[1368A>C], c.[1330G>C], [c.1328T>A], c.[1207T>G;1330G>C], c.[632G>A], c.[528G>T], c.[511G>A;1330G>C] y c.[98_104delGCGGCTGinsTCC]. Se demostró una relación estadísticamente significativa entre la actividad enzimática y el genotipo (media de los grupos 1 y 2 de 4.2 y 11.3, respectivamente; U=1.5, z=-3.067, p=0.001, r=0.792).

Conclusión(es): Nuestra incidencia estimada es comparable a la de EUA y España (3.2 vs 3,9 y 3,3:100,000 RN, respectivamente). El genotipo del grupo 2 tuvo un impacto significativo, con una actividad enzimática menor que el primero. Por lo tanto, los hallazgos moleculares pueden ayudar a definir la dosis de biotina en casos ambiguos.

Deficiencia de biotinidasa: prevalencia y correlación entre actividad enzimática y hallazgos moleculares en una población de recién nacidos de México

Cantú-Reyna Consuelo^{1,2}, Cruz-Camino Héctor¹, Salazar-Alejo Misael², Vazquez-Cantu Diana Laura^{1,2}, Gómez-Gutiérrez René¹

(1) Genomi-k S.A.P.I. de C.V. (2) Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Monterrey - México. cocantu@genomi-k.com

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de biotinidasa (BIOT) es un error innato del metabolismo con prevalencia de 1:61,000 recién nacidos (RN).¹ BIOT altera el reciclaje de biotina, disminuyendo su biodisponibilidad, y provoca manifestaciones neurocutáneas, acidosis cetoláctica y aciduria orgánica.¹⁻³ El tamizaje metabólico neonatal ampliado (TMNA) permite la detección oportuna y el tratamiento temprano para prevenir dichas manifestaciones.

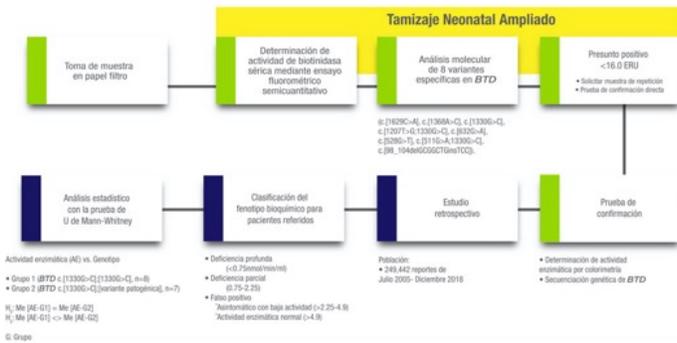
Después del TMNA, se lleva a cabo la determinación de la actividad enzimática sérica, aplicando los valores de corte utilizados para categorizar el fenotipo bioquímico derivado de la definición consensuada de BIOT profunda y parcial con $\leq 10\%$ y 10-30%, respectivamente.³ Recientemente, Borsatto et al. han informado de un conjunto bien definido de valores de corte que parece establecer un marco de referencia para el análisis de los resultados de la actividad enzimática.⁴

En estudios previos se ha identificado la disparidad entre el genotipo de varias cohortes de pacientes y el fenotipo bioquímico que exhibían.^{1,3,5,6} Se cree que otros factores genéticos o epigenéticos pueden ser responsables de esta heterogeneidad clínica.⁷ Por lo anterior, las decisiones terapéuticas continúan basándose en la actividad enzimática del paciente.

OBJETIVOS

Estimar la prevalencia de BIOT en una población de RN en México y establecer la correlación entre genotipo-fenotipo bioquímico.

MATERIALES Y MÉTODOS



Programa de Tamiz



Tabla 1. Comparación de la prevalencia de BIOT reportada en programas internacionales de tamiz

Pais	Periodo	Recién Nacidos	BIOT Prevalencia Global (Por cada 100,000 PNI)	BIOT Prevalencia Profunda (Por cada 100,000 PNI)	BIOT Prevalencia Parcial (Por cada 100,000 PNI)
México (presente estudio)	Jul 2005 + 12 años	249,442	3.2	0	3.2
España ⁸	Jul 2000 + 10 años	210,165	3.3	2.8	0.5
Estados Unidos ⁹	Jul 2005 + 5 años	2,282,138	3.9	1.7	2.2
Canadá ¹⁰	1979 + 17 años	785,400	0.63	No reportado	No reportado
Arabia Saudita ¹¹	Ene 1983 + 26 años	165,530	1.8	No reportado	No reportado
Italia ¹²	Ene 1993 + 5 años	<math>< 1,173,959</math>	0.41*	No reportado	No reportado

* Prevalencia Nacional / ** Regiones con tamiz

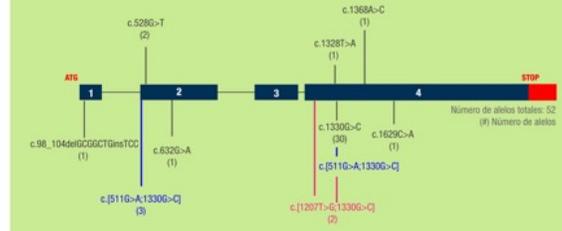


Figura 1. Variantes BTID encontradas en el presente estudio. Ubicación de las variantes genéticas y número de alelos identificados.

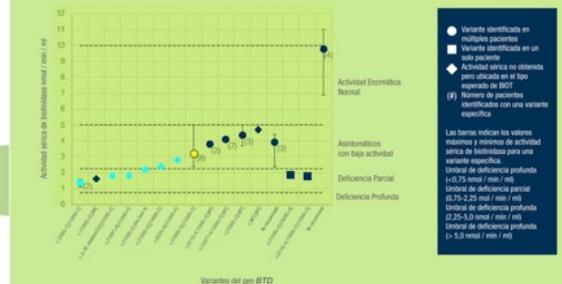


Figura 2. Fenotipo bioquímico relacionado con la variante en BTID. Actividad sérica de biotinidasa en pacientes referidos de tamiz- correlacionado con su variante BTID y el tipo de deficiencia de acuerdo a Borsatto et al.⁴

RESULTADOS

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La prevalencia estimada es comparable con la de Estados Unidos y España (3.2 vs 3.9 y 3.3:100,000 RN, respectivamente).^{8,9}

El genotipo del grupo 2 tuvo un impacto significativo en la actividad enzimática observada, con una actividad enzimática menor que el primero. Por lo tanto, los hallazgos moleculares pueden ayudar a definir la dosis de biotina en casos ambiguos.

Finalmente, es importante considerar que la integración de la tecnología, la revisión periódica y sistemática de los resultados, así como la mejora de los protocolos son aspectos clave para mejorar las prácticas de detección y el resultado de los pacientes.

Contacto: Dra. Consuelo Cantú Reyna / cocantu@genomi-k.com



REFERENCIAS

- Wolf B. Biotinidase deficiency: "If you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have." Genet Med. 2012;14(5):565-575. doi:10.1093/gm/14.5.565
- Wolf B. Biotinidase deficiency: an inherited metabolic disease and biotin metabolism. J Inher Metab Dis. 2005;28(1):141-146. doi:10.1007/s10841-005-0008-0
- Cowan ML, Blaser MS, Wolf B. Nutritional standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. Genet Med. 2016;18(7):684-674. doi:10.1038/gm.2015.20
- Borsatto L, Quattrone F, Piro G, et al. Distribution of biotinidase deficiency clinical and genetic findings in 20 Italian patients. J Inher Metab Dis. 2014;37(10):1081-1088. doi:10.1007/s10841-014-9608-2
- Hsu H-C, Chen Y-H, Hsu H-C, et al. Genetic and phenotypic comparison of biotinidase deficiency in the Chinese population. J Inher Metab Dis. 2018;41(1):1-10. doi:10.1007/s10841-017-0082-2
- Przybyl A, Jurek M, Wolf B. Analysis of mutation causing biotinidase deficiency. Hum Mutat. 2013;34(10):1091-1091. doi:10.1002/humu.22585
- Cruz C, Pérez García C, García Sosa M, et al. Heterozygous carriers and patients with deficiency of biotinidase identified in an expanded neonatal screening program. Mol Genet Metab. 2015;116(4):475-475. doi:10.1016/j.ymgme.2015.08.022
- Cruz C, Castellano D, Blotnik M, et al. Evaluation and long term follow-up of infants with biotin deficiency in an expanded screening program. Mol Genet Metab. 2015;116(4):475-475. doi:10.1016/j.ymgme.2015.08.022
- Freundman L, Carter J, Dwyer D, Carter AL, Lora F. Birth prevalence of biotinidase deficiency through newborn screening by race / ethnicity. Genet Med. 2012;14(11):927-931. doi:10.1038/gm.2012.19
- Aspegren SA, Soren J, Lonn P, et al. Incidence of biotin deficiency in Sweden. J Inher Metab Dis. 1989;12(6):505-508. doi:10.1007/BF00100140
- Mascheron A, Chagnac D, Mathew R, Al-Garni K. Incidence and pattern of biotin deficiency in the eastern province of Saudi Arabia, 1983-2002. Ann Saudi Med. 2010;30(6):271-277. doi:10.4103/1681-8619.40254
- Davanzo M, C. Rizzo C, Budina AE, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: A national retrospective survey. J Pediatr. 2002;142(5):621-629. doi:10.1016/j.jpeds.2002.12.034

EPG-06 Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs20417 del gen PTGS2 en población mexicana

Karla Beatriz Hernández Gómez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Lidia Ariadna Rubio Chávez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Susan Andrea Gutierrez Rubio, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Teresa Arcelia Cobian Garcia, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Roberto Carlos Rosales Gómez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | karlahg260696@gmail.com

Introducción: La PTGS2 es la encargada de convertir el araquidonato en prostaglandina H2. Se presenta constitutivamente en algunos tejidos en condiciones normales, como endotelio riñón y cerebro, y patologías, como el cáncer. La regulación positiva de PTGS2 se asocia con un aumento de la adhesión celular, cambios fenotípicos, resistencia a la apoptosis y angiogénesis tumoral. En células cancerosas, PTGS2 es un paso clave en la producción de prostaglandina E2, que juega un papel importante en la modulación de la motilidad, la proliferación y la resistencia a la apoptosis. Dentro del marco de lectura del gen PTGS2 se encuentra el polimorfismo rs20417 que consta de un cambio de Guanina por Citocina, del cual se han realizado diferentes estudios, en diferentes poblaciones y se ha visto que está en desequilibrio de Hardy-Weinber. En China y Korea sin embargo no se observó ningún homocigoto CC Brazil se reportó una frecuencia del 7%del homocigoto CC.

Objetivo(s): Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs20417 del gen PTGS2 en población mexicana.

Material(es) y Método(s): Se realizó extracción de ADN de muestras de sangre para realizar PCR-RFLP para el polimorfismo rs20417, después se realizó digestión con encima Acil para identificar los genotipos presentes en esta investigación. Por conteo directo se identificaron los genotipos para la determinación de frecuencias de polimorfismos; así mismo se determinó el Equilibrio Hardy-Weinberg con χ^2

Resultado(s): De un total de 142 individuos se observaron 94 (66%) homocigotos CC, 27(19%) heterocigotos y 21(14%) homocigotos GG. 76% alelo C y 24% alelo G. Esta población no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg como ha sido previamente descrito para este polimorfismo. Este estudio puede ser útil para futuros estudios de asociación en población Mexicana.

Conclusión(es): En la población mexicana analizada se observó un 14% de frecuencia del genotipo CC, sin embargo la población no sigue el equilibrio Hardy-Weinberg



Congreso Nacional de Asociación Mexicana de Genética Humana

Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs20417 del gen *PTGS2*.



Hernández Gómez Karla Beatriz¹, Rubio-Chávez Lidia Ariadna¹, Rosales-Gómez Roberto Carlos¹,
García-Cobian Teresa Arcelia¹, Gutiérrez-Rubio Susan Andrea¹.

¹ Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México

Introducción

La *PTGS2* es la encargada de convertir el araquidonato en prostaglandina H2 (*PTGH2*). Se presenta constitutivamente en algunos tejidos en condiciones normales, como endotelio riñón y cerebro, y en patologías, como el cáncer. (1)

La regulación positiva de *PTGS2* se asocia con un aumento de la adhesión celular, cambios fenotípicos, resistencia a la apoptosis y angiogénesis tumoral. En células cancerosas, *PTGS2* es un paso clave en la producción de prostaglandina E2 (*PGE2*), que juega un papel importante en la modulación de la motilidad, la proliferación y la resistencia a la apoptosis. (2)(3)

Dentro del marco de lectura del gen *PTGS2* se encuentra el polimorfismo rs20417 que consta de un cambio de Guanina por Citocina, del cual se han realizado diferentes estudios, en diferentes poblaciones y se ha visto que está en desequilibrio de Hardy-Weinber. En China y Korea sin embargo no se observó ningún homocigoto CC Brazil se reportó una frecuencia del 7% del homocigoto CC.

Bandas características: Genotipo C una banda de 309 pb, Genotipo G dos bandas 97pb y 212pb, Heterocigotos presentan las tres bandas 97pb, 212pb y 309 pb

Marcador 100 pb	Genotipo C	Genotipo G	Heterocigoto
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			

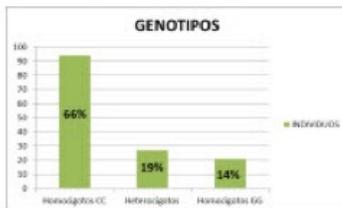
Objetivo

Observar las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs20417 en población mexicana.

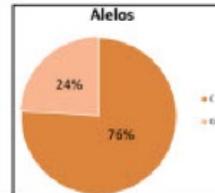
Metodología



Resultados



De un total de 142 individuos se observaron:
94 (66%) Homocigotos CC
27(19%) Heterocigotos
21(14%) Homocigotos GG



76% alelo C
24% alelo G

Conclusión

En la población mexicana analizada se observó un 14% de frecuencia del genotipo GG, sin embargo la población no sigue el equilibrio Hardy-Weinberg

Bibliografía

1.Patrono, C. y Rocca, B. (2009). Antiinflamatorios no esteroideos: pasado, presente y futuro. Investigación farmacológica , 39 (3), 283-289. Pérez Ruiz, A. O., Padrón, C., Valencia Fernández, V., Sanjurjo Gómez, V., & Ilisástiguí Ortueta, T. (1998). Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico y su repercusión sobre la inflamación. Revista Cubana de Estomatología, 33(2), 56-61.
2.Betiouni, M. (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. Arq Bras Cardiol, 94(4), 556-563
3.Ruiz, C. N. C., García, L. F. P., Jiménez, X. M. G., & Yooz, D. L. C. (2019). Injuria renal causada por AINES. RECIAMUC, 3(4), 3-21.

La desregulación en la expresión de miR-381-3p y miR-23b-3p en EPG-07 músculo esquelético como posible estimador del intervalo post-mortem en ratas

Vanessa Martínez Rivera, *Ciencia Forense/UNAM* | Christian Cárdenaz Monroy, *Ciencia Forense/UNAM* | Oliver Millán Catalán, *UNAM/INCAN* | Jessica González Corona, *Ciencia Forense/UNAM* | Sofía Huerta Pacheco, *Conacyt/Ciencia Forense/UNAM* | Antonio Martínez Gutierrez, *UNAM/INCAN* | Alexa Villavicencio Queijeiro, *Ciencia Forense/UNAM* | Carlos Pedraza Lara, *Ciencia Forense/UNAM* | Alfredo Hidalgo Miranda, *INMEGEN* | María Elena Bravo Gómez, *Ciencia Forense/UNAM* | Carlos Pérez Plascencia, *UNAM/INCAN* | Mariano Guardado Estrada, *Ciencia Forense/UNAM* | vanessa.m.r.0801@hotmail.com

Introducción: El intervalo post-mortem (IPM) se define como el tiempo que transcurre desde la muerte de un individuo hasta que se encuentra el cadáver, siendo de interés forense. Debido a su pequeño tamaño, los miRNAs soportan mejor la degradación, siendo ideales para fines forenses.

Objetivo(s): En el presente trabajo evaluamos la expresión en el IPM temprano de miR-381-3p, miR-23b-3p y miR-144-3p en músculo esquelético empleando un modelo murino.

Material(es) y Método(s): Se utilizaron 25 ratas divididas en grupos de cinco ratas que corresponden a las 0, 3, 6, 12 y 24-horas de PMI. De cada rata, se analizó en músculo la expresión de miR-381-3p, miR-23b-3p y miR-144-3p utilizando la técnica de RT-PCR cuantitativa. Para encontrar los blancos de estos miRNAs y las vías en las que participan se llevó a cabo un análisis in-silico. Además, se calculó un modelo de efectos mixtos empleando la expresión genética y los cambios físicos presentes en las ratas.

Resultado(s): Se encontró una sobre-expresión de miR-381-3p al comparar las 0 y las 24-horas de IPM (FC= 1.02 vs. FC= 1.96; $p=0.0079$). Respecto a miR-23b-3p, presentó una sub-expresión a las 24-horas de IPM en comparación con las 0 horas (FC= 0.13 vs. FC= 1.22; $p=0.0079$). La expresión de miR-381-3p tuvo un incremento dentro de las primeras 24-horas de IPM, siendo lo opuesto para miR-23b-3p. Los blancos de estos miRNAs están relacionados con hipoxia y metabolismo del RNA. Fue posible predecir el FC de miR-381-3p en todos los IPMs, excepto a las 6-horas.

Conclusión(es): Estos resultados sugieren que, miR-23b-3p y miR-381-3p participan en el IPM temprano regulando la expresión de genes relacionados con el proceso de autólisis. Aunque la expresión de miR-381-3p es un potencial estimador del PMI, se requerirán futuros estudios para confirmar estos resultados.



La disregulación en la expresión de miR-381-3p y miR-23b-3p en músculo esquelético como posible estimador del intervalo post-mortem en ratas

Vanessa Martínez Rivera¹, Christian Cárdenaz Monroy, Oliver Millán Catalán, Jessica González Corona, Sofía Huerta Pacheco, Antonio Martínez Gutiérrez, Alexa Villavicencio Queijeiro, Carlos Pedraza Lara, Alfredo Hidalgo Miranda, María Elena Bravo-Gómez, Carlos Pérez Plascencia, Mariano Guardado Estrada^{2*}

vanessa.m.r.0801@hotmail.com¹; mguardado@cienciaforense.facmed.unam.mx^{2*}



INTRODUCCIÓN.

El intervalo post-mortem (IPM) se define como el tiempo que transcurre desde la muerte de un individuo hasta que se encuentra el cadáver, siendo de interés forense. Debido a su pequeño tamaño, los miRNAs soportan mejor la degradación, siendo ideales para fines forenses.

OBJETIVO.

En el presente trabajo evaluamos la expresión en el IPM temprano de miR-381-3p, miR-23b-3p y miR-144-3p en músculo esquelético empleando un modelo murino.

METODOLOGIA.

Se utilizaron 25 ratas divididas en grupos de cinco ratas que corresponden a las 0, 3, 6, 12 y 24-horas de PMI. De cada rata, se analizó en músculo la expresión de miR-381-3p, miR-23b-3p y miR-144-3p utilizando la técnica de RT-PCR cuantitativa. Para encontrar los blancos de estos miRNAs y las vías en las que participan se llevó a cabo un análisis in-silico. Además, se calculó un modelo de efectos mixtos empleando la expresión genética y los cambios físicos presentes en las ratas.

RESULTADOS.

Se encontró una sobre-expresión de miR-381-3p al comparar las 0 y las 24-horas de IPM (FC= 1.02 vs. FC= 1.96; p=0.0079). Respecto a miR-23b-3p, presentó una sub-expresión a las 24-horas de IPM en comparación con las 0 horas (FC= 0.13 vs. FC= 1.22; p=0.0079). La expresión de miR-381-3p tuvo un incremento dentro de las primeras 24-horas de IPM, siendo lo opuesto para miR-23b-3p. Los blancos de estos miRNAs están relacionados con hipoxia y metabolismo del RNA. Fue posible predecir el FC de miR-381-3p en todos los IPMs, excepto a las 6-horas.

RESULTADOS (Continuación).

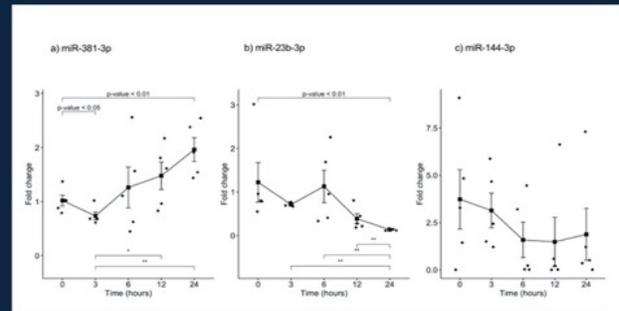


Figure 2. Gene expression analysis of miRNAs miR-381-3p, miR-23b-3p and miR-144-3p in rat skeletal muscle throughout the early different post-mortem interval. The Fold-Change (FC) of miRNAs a), miR-381-3p b), miR-23b-3p and c), miR-144-3p was analyzed in rats skeletal muscle at 0, 3, 6, 12, and 24 hours of PMI using quantitative RT-qPCR. The Fold-Change of each miRNA was calculated with the 2^{-ΔΔCt} method using miR-361-3p as internal control. The black squares represent the mean of the FC from each group, the whisker corresponds to the 95% confidence interval and the dots are the jittered FC of each sample. Comparisons between the PMI were done with the Mann U-Whitney test. * p-value <0.05, ** p-value <0.01

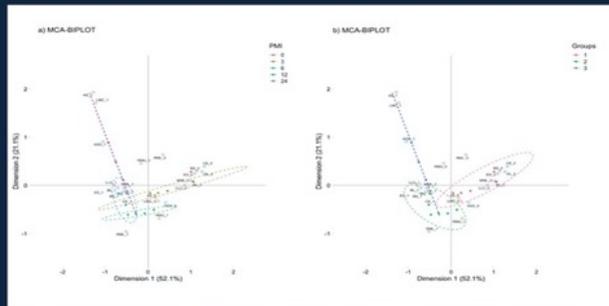


Figure 1. Multiple correspondence analysis (MCA) between the early post-mortem interval and the presence of morphological changes in rats. a) MCA of the analyzed PMIs (0, 3, 6, 12 and 24 h) and the presence of internal and external morphological changes. b) MCA of the PMIs groups I (0 and 3 h), II (6 and 12 h) and III (24 h), and the presence of internal and external morphological changes. Both plots represented the greatest cumulative variability and could capture at least the 74.2 % of the data. Abbreviations of the morphological characteristics are shown in Table 1. Dots represent each rat, while squares are the dichotomic presence of morphological changes (0: absence, 1: presence). The dashed line ellipses shown the distribution of the rats throughout the PMI.



Figure 3. Gene Ontology enrichment analysis. The main biological pathways where the target genes of miRNAs a) miR-381-3p and b) miR-23b-3p participate are shown. The x-axis correspond to the enrichment ratio and all the biological pathways have a False Discovery rate less than 0.05.

CONCLUSIONES.

Estos resultados sugieren que, miR-23b-3p y miR-381-3p participan en el IPM temprano regulando la expresión de genes relacionados con el proceso de autólisis. Aunque la expresión de miR-381-3p es un potencial estimador del PMI, se requerirán futuros estudios para confirmar estos resultados.

EPG-08 Prevalencia y factores de riesgo asociados con anencefalia y espina bífida en recién nacidos vivos del occidente de México

Jorge Román Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | Sandra Olvera Molina, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | J. Jesús Pérez Molina, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | Cristian Irela Aranda Sánchez, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | Lucina Bobadilla Morales, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | Alfredo Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | Adolfo Ruiz Gómez, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | Guadalupe Elena Morales Domínguez, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/CUCS, Universidad de Guadal | rocorona@cucs.udg.mx

Introducción: Los efectos de los programas relacionados con el ácido fólico (AF) sobre la prevalencia de defectos del tubo neural abiertos (DTNA) no ha sido estudiado en nuestro medio

Objetivo(s): Determinar la prevalencia, tendencias y factores de riesgo para DTNA en recién nacidos vivos (RNV) del occidente de México.

Material(es) y Método(s): Estudiamos los RNV con DTNA durante 1991-2019 en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Se obtuvieron detalles de los posibles factores de riesgo en 662 RNV, incluidos 143 pacientes con anencefalia (ANE) y espina bífida (EB) no sindrómicas (casos) y 519 controles. Se realizó regresión logística multivariada, determinado sus odds ratio ajustados [ORa]: e intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Resultado(s): De los 267,201 RNV, 336 presentaron DTNA, lo que arrojó una prevalencia de 12.6 por 10.000. Después de que iniciaran los programas relacionados con AF en México, sólo la EB mostró un descenso del 20.6%. Observamos un riesgo aumentado para ANE en presencia de familiares con DTN (ORa= 67.9, IC 95%: 11.3-409.8), sobrepeso pregestacional (ORa= 2.6, IC 95%: 1.1-6.0), ganancia ponderal gestacional insuficiente (GPGI) (ORa= 3.0, IC 95%: 1.3-7.1), paridad ≥ 4 (ORa= 3.2, IC 95%: 1.3-7.7) y exposición a analgésicos/antipiréticos (ORa= 9.0, IC 95%: 2.5-33.0). La EB se asoció a consanguinidad (ORa= 14.0, IC 95%: 3.5-55.9), familiares con DTN (ORa= 22.4, IC 95%: 4.5-112.9), sobrepeso pregestacional (ORa= 2.5, IC 95%: 1.6-4.2), GPGI (ORa= 1.9, IC 95%: 1.1-3.1) y exposiciones a hipertermia (ORa= 2.3, IC 95%: 1.2-4.3), gripe (ORa= 6.8, IC 95%: 3.6-12.7) y analgésicos/antipiréticos (ORa= 3.6, IC 95%: 1.3-10.0).

Conclusión(es): Nuestra prevalencia de DTNA en RNV es aún muy alta sin mostrar la reducción deseada, probablemente como resultado de la exposición persistente a riesgos prevenibles, la mayoría relacionados con el FA, lo que indica la necesidad de fortalecer estos programas en México.



PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON ANENCEFALIA Y ESPINA BÍFIDA EN RECIÉN NACIDOS VIVOS DEL OCCIDENTE DE MÉXICO



Jorge Román Corona-Rivera^{1,3}, Sandra Olvera-Molina¹, J. Jesús Pérez-Molina¹, Cristian Irela Aranda-Sánchez¹, Lucina Bobadilla-Morales^{2,3}, Alfredo Corona-Rivera^{2,3}, Christian Peña-Padilla¹, Adolfo Ruiz-Gómez¹, Guadalupe Elena Morales-Domínguez¹

¹CRIAC, Servicio de Genética y Programa de Especialidad en Genética Médica, y ²Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca",

³Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco rocorona@cucs.udg.mx



Introducción

México, junto con la población de ascendencia mexicana que vive los estados fronterizos de Estados Unidos, tienen una prevalencia particularmente elevada de defectos de tubo neural (DTN), que varía de 11-34 por cada 10,000 nacimientos, hasta 9-16 por cada 10,000 nacimientos, respectivamente.^{1,2} Esto se ha atribuido a una deficiencia secular de ácido fólico (AF) entre los mexicanos, lo que aumenta nuestra vulnerabilidad ante una amplia variedad de factores de riesgo potenciales, que incluyen otras deficiencias nutricionales, hiperinsulinemia, obesidad, diabetes, hipertiroidismo, metales pesados, pesticidas y bifénilos policlorados, diarrea, estrés y fumonisinias, entre otros.² Los factores de riesgo y los efectos de los programas relacionados con el AF sobre la prevalencia de DTN abiertos (DTNA) no ha sido estudiado en nuestro medio.

Objetivos

Determinar la prevalencia, tendencias y factores de riesgo para DTNA en recién nacidos vivos (RNV) del occidente de México.

Material y métodos

Estudiamos los RNV con DTNA durante 1991-2019 en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Se obtuvieron detalles de los posibles factores de riesgo en 662 RNV, incluidos 143 pacientes con anencefalia (ANE) y espina bífida (EB) no síndrómicos (casos) y 519 controles. Se realizó regresión logística multivariada, determinado sus odds ratio ajustados [ORa] e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

De los 267,201 RNV, 336 presentaron DTNA, lo que arrojó una prevalencia de 12.6 por 10,000. Después de que iniciaran los programas relacionados con AF en México, sólo la EB mostró un descenso del 20.6%. Observamos un riesgo aumentado para ANE en presencia de familiares con DTN (ORa= 67.9, IC 95%: 11.3-409.8), sobrepeso pregestacional (ORa= 2.6, IC 95%: 1.1-6.0), ganancia ponderal gestacional insuficiente (GPGI) (ORa= 3.0, IC 95%: 1.3-7.1), paridad ≥4 (ORa= 3.2, IC 95%: 1.3-7.7) y exposición a analgésicos/antipiréticos (ORa= 9.0, IC 95%: 2.5-33.0). La EB se asoció a consanguinidad (ORa= 14.0, IC 95%: 3.5-55.9), familiares con DTN (ORa= 22.4, IC 95%: 4.5-112.9), sobrepeso pregestacional (ORa= 2.5, IC 95%: 1.6-4.2), GPGI (ORa= 1.9, IC 95%: 1.1-3.1) y exposiciones a hipertiroidismo (ORa= 2.3, IC 95%: 1.2-4.3), gripe (ORa= 6.8, IC 95%: 3.6-12.7) y analgésicos/antipiréticos (ORa= 3.6, IC 95%: 1.3-10.0).

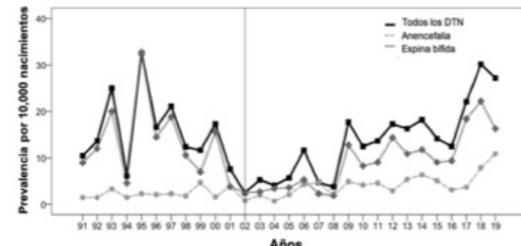


Figura 1. Prevalencia en nacidos vivos de defectos del tubo neural (DTN) abiertos. La línea vertical indica el inicio de los programas de fortificación y suplementación de ácido fólico del gobierno Mexicano.

Conclusiones

Nuestra prevalencia de DTNA en RNV es aún muy alta sin mostrar la reducción deseada, probablemente como resultado de la exposición persistente a riesgos prevenibles, la mayoría relacionados con el FA, lo que indica la necesidad de fortalecer estos programas en México.

Tabla 1. Prevalencia por tipo de defectos de tubo neural abierto (2009-2019).

DTN abiertos	Periodos de estudio		Todos los casos† n = (%)	Prevalencia en 10,000 nacidos vivos (intervalo de confianza 95%) ¹			
	1991-2002†	2003-2019 ²		1991-2002 ¹	2003-2019 ²	Cambio (%)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		
Anencefalia	21 (23.9)	67 (76.1)	88 (26.2)	2.2 (1.3-3.1)	3.9 (3.0-4.9)	+77.3%	3.3 (2.6-4.0)
Espina bífida abierta	103 (41.5)	145 (58.5)	248 (73.8)	10.7 (8.7-12.8)	8.5 (7.1-9.8)	-20.6%	9.3 (8.1-10.4)
Todos los DTN abiertos	124 (26.9)	212 (63.1)	336 (100.0)	12.9 (10.6-15.2)	12.4 (10.7-14.1)	-3.9%	12.6 (11.2-13.9)

DTN: defectos del tubo neural; Los periodos de estudio se dividieron en áreas (1991-2002) y (2003-2019) del inicio de los programas de fortificación y suplementación con ácido fólico.

¹Formado dividiendo el número de pacientes de cada tipo de DTN abierto utilizando como denominador los 96,229, 171,172 y 347,201 nacidos vivos registrados en nuestro hospital durante los periodos de estudio 1991-2002, 2003-2019 y 1991-2019, respectivamente.

Tabla 2. Características de las madres y recién nacidos en los grupos de estudio.

Variables	Controles		Anencefalia		P	Espina bífida abierta		Todos los DCTN			
	n	Media (DE)	n	Media (DE)		n	Media (DE)	P	n	Media (DE)	P
Madres											
Edad materna (años)	519	24.5 (6.3)	36	24.5 (5.9)	0.995	107	25.8 (7.4)	0.068	143	25.5 (6.5)	0.122
Educación materna (años)	519	8.8 (3.0)	36	7.8 (2.5)	0.047	107	8.8 (2.9)	0.878	143	8.5 (2.8)	0.295
Peso pregestacional (kg)	483	63.4 (15.6)	36	62.7 (14.5)	0.795	100	62.4 (13.4)	0.521	136	62.5 (13.7)	0.508
Peso anteparto (kg)	480	74.9 (16.2)	34	67.5 (13.7)	0.011	101	71.4 (14.4)	0.047	135	70.4 (14.3)	0.004
Ganancia ponderal gestacional (kg)	476	11.3 (6.1)	36	6.4 (7.5)	<0.0001	100	9.4 (5.9)	0.005	136	8.6 (6.5)	<0.0001
Talla materna (cm)	462	159.6 (6.9)	32	157.2 (6.4)	0.052	97	158.6 (6.7)	0.194	129	158.3 (6.6)	0.047
IMC pregestacional (kg/m ²)	451	24.9 (5.8)	34	25.7 (6.7)	0.493	100	24.8 (4.9)	0.809	134	25.0 (5.4)	0.902
IMC anteparto (kg/m ²)	485	29.4 (5.9)	32	27.3 (5.9)	0.055	100	28.3 (5.3)	0.092	132	28.1 (5.5)	0.022
Recién nacidos											
Edad gestacional (semanas)	519	38.8 (1.7)	36	36.0 (3.8)	<0.0001	107	37.8 (1.9)	<0.0001	143	37.3 (2.6)	<0.0001
Peso al nacimiento (g)	518	3045 (515)	35	1998 (629)	<0.0001	106	2903 (619)	0.013	141	2678 (733)	<0.0001
Talla al nacimiento (cm)	518	49.3 (2.6)	35	42.7 (5.9)	<0.0001	106	48.2 (3.9)	0.001	141	46.9 (5.1)	<0.0001
PC (cm)	517	33.6 (1.4)	12	25.0 (5.2)	<0.0001	106	34.4 (2.4)	0.002	118	33.3 (4.5)	0.192

*Puede ser: Spina; NTD: defectos del tubo neural; PC: perímetro cefálico; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Factores de riesgo sociodemográficos y reproductivos para DCTN abiertos aislados.

Variables	Controles		Anencefalia		OR ajustado (IC 95%) ¹	Espina bífida abierta		Todos los DCTN	
	n = 519 (%)	n = 36 (%)	OR ajustado (IC 95%) ¹	n = 107 (%)		OR ajustado (IC 95%) ¹	n = 143 (%)	OR ajustado (IC 95%) ¹	
Historia familiar									
Consanguinidad	6 (1.1)	1 (2.8)	0.8 (0.0-19.4)	10 (9.3)	14.0 (3.5-55.9)	11 (7.7)	10.3 (2.6-40.5)		
Familiares con DTN	2 (0.4)	7 (19.4)	67.9 (11.3-409.8)	11 (10.3)	22.4 (4.5-112.9)	18 (12.6)	28.8 (6.3-131.7)		
Pregestacionales y gestacionales									
Edad materna (años)									
≤19	136 (26.2)	9 (25.0)	2.2 (0.8-6.3)	25 (23.4)	1.1 (0.6-1.9)	34 (23.8)	1.2 (0.7-1.9)		
≥35	44 (8.5)	3 (8.3)	1.1 (0.3-3.9)	16 (14.9)	1.8 (0.9-3.6)	19 (13.3)	1.6 (0.9-3.1)		
Nivel socioeconómico bajo									
IMC pregestacional (kg/m ²)	107 (20.6)	7 (19.4)	0.6 (0.2-2.0)	20 (18.7)	1.0 (0.5-1.9)	27 (18.9)	0.9 (0.5-1.6)		
<18.5	33 (7.3)	3 (8.8)	1.1 (0.2-5.1)	7 (7.0)	1.5 (0.6-3.8)	10 (7.4)	1.5 (0.6-3.4)		
18.5-24.9	234 (51.9)	17 (50.0)	0.4 (0.1-1.5)	48 (48.0)	0.3 (0.1-0.8)	65 (48.5)	0.3 (0.1-0.7)		
≥25	107 (23.7)	14 (41.2)	2.6 (1.1-6.0)	45 (45.0)	2.5 (1.6-4.2)	59 (44.0)	2.5 (1.6-3.8)		
≥30	77 (17.1)	7 (20.6)	1.8 (0.6-5.3)	15 (15.0)	0.9 (0.5-1.9)	22 (16.4)	0.9 (0.5-1.8)		
Ganancia ponderal gestacional²									
Adecuada	133 (29.6)	8 (22.8)	0.3 (0.1-1.3)	30 (30.0)	0.9 (0.6-1.6)	38 (28.1)	1.1 (0.7-1.7)		
Insuficiente	178 (39.6)	24 (68.6)	3.0 (1.3-7.1)	49 (49.0)	1.9 (1.1-3.1)	73 (54.1)	2.2 (1.4-3.4)		
Excesiva	138 (30.8)	3 (8.6)	0.3 (0.1-1.3)	21 (21.0)	0.4 (0.2-0.8)	24 (17.8)	0.4 (0.2-0.7)		
Paridad									
1	166 (31.9)	9 (25.0)	0.8 (0.3-2.2)	33 (30.8)	1.3 (0.8-2.2)	42 (29.4)	1.1 (0.7-1.8)		
≥4	96 (18.5)	12 (33.3)	3.2 (1.3-7.7)	24 (22.4)	1.1 (0.6-1.9)	36 (25.2)	1.3 (0.8-2.2)		
Uso de AF antes del embarazo³									
Control prenatal inadecuado	38 (7.3)	3 (8.3)	0.5 (0.1-2.8)	16 (14.9)	1.7 (0.8-3.6)	19 (13.3)	1.4 (0.7-2.8)		
Control prenatal adecuado	130 (25.0)	24 (66.7)	11.5 (4.5-29.4)	83 (77.6)	13.2 (7.4-23.7)	107 (74.8)	11.9 (7.2-19.8)		
Aménaza de aborto									
Aménaza de aborto	75 (14.4)	8 (22.2)	2.0 (0.8-5.0)	18 (16.8)	0.9 (0.4-1.7)	26 (18.2)	1.1 (0.6-1.9)		
Hemorragia primer trimestre	78 (15.0)	6 (16.7)	1.1 (0.4-3.3)	22 (20.6)	1.1 (0.6-1.9)	28 (19.6)	1.1 (0.6-1.8)		
Anemia	12 (2.3)	1 (2.8)	2.0 (0.2-34.2)	3 (2.8)	1.9 (0.5-7.2)	4 (2.8)	1.9 (0.6-6.2)		
Diabetes	15 (2.9)	2 (5.5)	1.9 (0.3-10.9)	2 (1.9)	0.8 (0.2-3.7)	4 (2.8)	1.2 (0.4-3.9)		
Hipertensión	41 (7.9)	3 (8.3)	1.8 (0.5-6.8)	7 (6.5)	0.7 (0.3-1.9)	10 (6.9)	0.9 (0.4-1.9)		
Exposiciones maternas primer trimestre									
Anticonceptivos hormonales	14 (2.7)	2 (5.5)	1.9 (0.3-10.8)	14 (13.1)	4.7 (2.0-10.8)	16 (11.2)	3.7 (1.6-8.2)		
Progestágenos	11 (2.1)	1 (2.8)	1.1 (0.1-9.5)	4 (3.7)	1.1 (0.3-4.0)	4 (2.8)	0.8 (0.2-3.0)		
Hipertiroidismo	45 (8.7)	4 (11.1)	2.2 (0.7-7.1)	20 (18.7)	2.3 (1.2-4.3)	24 (16.8)	2.2 (1.2-4.1)		
Resfriado común	28 (5.4)	5 (13.9)	2.6 (0.8-8.7)	29 (27.1)	6.8 (3.6-12.7)	34 (23.8)	5.4 (2.8-10.1)		
Consumo de café	328 (63.2)	28 (77.8)	1.3 (0.5-3.1)	64 (59.8)	0.7 (0.5-1.2)	92 (64.3)	0.9 (0.5-1.3)		
Consumo de tabaco	49 (9.4)	5 (13.9)	2.1 (0.7-6.5)	10 (9.3)	1.1 (0.5-2.4)	15 (10.5)	1.2 (0.6-2.4)		
Consumo de alcohol	85 (16.4)	5 (13.9)	0.7 (0.2-2.3)	13 (12.1)	0.6 (0.3-1.1)	18 (12.6)	0.6 (0.3-1.1)		
Uso de drogas ilícitas	4 (0.8)	1 (2.8)	4.2 (0.4-44.6)	1 (0.9)	0.5 (0.0-5.6)	2 (1.4)	1.1 (0.2-7.6)		
Analgésicos/antipiréticos	11 (2.1)	5 (13.9)	9.0 (2.5-33.0)	9 (8.4)	3.6 (1.3-10.0)	14 (9.8)	4.6 (1.9-11.1)		
Uso de anticonvulsivos	5 (1.0)	1 (2.8)	2.5 (0.1-46.7)	5 (4.7)	2.9 (0.6-14.5)	6 (4.2)	2.1 (0.4-10.5)		
Ferilizantes	10 (1.9)	1 (2.8)	1.3 (0.1-12.6)	4 (3.7)	0.8 (0.2-3.8)	5 (3.5)	1.1 (0.3-4.0)		
Pesticidas	11 (2.1)	2 (5.5)	2.4 (0.4-13.5)	7 (6.5)	2.1 (0.6-7.2)	9 (6.3)	2.7 (0.9-8.1)		

DTN: defectos del tubo neural; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; *Los OR fueron ajustados por consanguinidad, familiares con defectos del tubo neural, IMC pregestacional ≥25 kg/m² y exposición materna durante el primer trimestre a anticonceptivos hormonales y hipertiroidismo. ¹Calculado según Ramanathan et al. (2019); ²Contorno sus meses previos a la concepción.

Bibliografía

- 1. Mutchinik O. 1995. *Cas Med Pex*. 131: 1321-1360.
- 2. Soares L, Feller P, Breider J, Cornfeld P, Zhu H, Hombrooks KA. 2012. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:862-872.

Agradecimientos
A los programas de apoyo PRON/PROINPEP de la Universidad de Guadalajara

EPG-09 Síndromes de Predisposición a Cáncer Monogénico. Interconsulta de Genética, Investigación de Mutaciones y Asesoramiento Genético

Tamara N. Kimball, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Andrea G. García Rueda, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Larissa López Rodríguez, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Lilian M. Córdova Caraveo, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Luis E. Mayoral Carrasco, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Gabriela D. Mata Salgado, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Juan J. Morales Suárez, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Luis A. Muñoz Tellez, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Yevgeniya Svyryd, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Jazmín Arteaga Vázquez, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz, *Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición* | kimballtamara@gmail.com

Introducción: Los síndromes de predisposición a cáncer (SPC) son trastornos poco frecuentes, monogénicos y alta penetrancia. Representan aproximadamente 10% de todas las neoplasias. El estudio multidisciplinario, identificación de mutaciones y asesoramiento genético representa beneficios para el pronóstico del paciente, familiares y sistemas de salud.

Objetivo(s): Determinar la frecuencia de pacientes referidos a la consulta de genética (CG) por sospecha de SPC. Analizar la frecuencia de correlación molecular con sospecha diagnóstica.

Material(es) y Método(s): Se obtuvo una base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer atendidos en el Instituto durante 2018-2019. Se incluyeron pacientes con AHF de cáncer y/o lesiones premalignas (LPm). La casuística se agrupó por tipo de cáncer y SPC: mama, colon, ovario, endometrio, renal, páncreas y neoplasia endocrina múltiple (NEM). Se analizó el resultado de 136 pacientes con estudio molecular.

Resultado(s): Fueron referidos 500 pacientes a CG por sospecha de SPC, 367(73.4%) con diagnóstico de cáncer, 98(19.8%) por AHF, 35(7%) por LPm. Del SPC, el de mama 91/367(24.8%) fue más frecuente, luego colon 64/367(17.4%) y páncreas 31/367(8.5%). De las LPm el 68% presentaron poliposis. En 97(26.4%) de pacientes con cáncer se realizó estudio molecular, encontrándose 51 variantes en 19 genes relacionados a SPC, 31(32%) patogénicas. En 39/133(29.3%) con AHF, sin cáncer, se identificaron 24 variantes en 10 genes, 13(33%) patogénicas. Síndrome de Lynch fue el SPC con mayor confirmación molecular 11/39(28.2%).

Conclusión(es): Se observó un porcentaje de referencia y confirmación molecular similar a lo observado en otros reportes. En 33% de los pacientes sin cáncer se encontró una variante patogénica y en 17(43%) se encontraron variantes de significado incierto (VSI). El diagnóstico oportuno y el seguimiento de estas VSI puede modificar el pronóstico del paciente y familiares. Es importante identificar las causas de la baja referencia a CG para modificarlas e incentivar el estudio molecular para un adecuado asesoramiento genético.

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER MONOGENICO: INTERCONSULTA DE GENÉTICA, INVESTIGACIÓN DE MUTACIONES Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Tamara N. Kimball De Santiago, Andrea G. García Rueda, Larissa López Rodríguez, Lilian M. Córdova Caraveo, Luis E. Mayoral Carrasco, Gabriela D. Mata Salgado, Juan J. Morales, Suárez, Luis A. Muñoz Tellez, Yevgeniya Svyryd, Jazmín Arteaga Vázquez, Osvaldo M. Mutchinick
Departamento de Genética. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán CDMX, México



INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 5 al 10% de los casos de cáncer son consecuencia de alteraciones genéticas, de estos alrededor del 20% cuentan con antecedentes hereditarios (AHF). Los Síndromes de Predisposición a Cáncer (SPC) son trastornos poco frecuentes, monogénicos y de alta penetrancia que conllevan un riesgo acumulado mayor a desarrollar ciertos tipos de cáncer a edades más tempranas. Los avances en el estudio del genoma han permitido reconocer genes relacionados a cáncer de ovario, colorrectal (CCR), mama y páncreas, entre otros. Sin embargo, aproximadamente el 60-70% de los casos sospechosos de SPC permanecen sin un gen causal identificado. El estudio multidisciplinario, identificación de mutaciones y asesoramiento genético representan beneficios para el paciente, familiares y el sistema de salud.

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de pacientes referidos a la consulta de genética (CG) por sospecha de SPC. Analizar la frecuencia de correlación molecular con sospecha diagnóstica.

MÉTODOS

Se obtuvo una base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer atendidos en el Instituto durante 2018-2019. Además, se incluyeron pacientes con AHF de cáncer y/o lesiones premalignas (LPm) que fueron atendidos en la CG. La casuística se agrupó por tipo de cáncer y SPC: mama, colon, ovario, endometrio, renal, páncreas y neoplasia endocrina múltiple (NEM). Se confirmó un resultado positivo en 83/136 pacientes con estudio molecular. Para determinar el significado clínico de las variantes genéticas identificadas se realizó una búsqueda en la base de datos ClinVar y un análisis predictivo utilizando Mendelian Clinically Applicable Pathogenicity (M-CAP) Score (datos reportados hasta septiembre de 2019).

RESULTADOS

En el periodo de 2018-2019 se atendió un total de 3,558 pacientes con diagnóstico de cáncer en el INCMNSZ, de estos un 10% (367) fueron referidos a CG (Gráfica 1). Un total de 500 pacientes cumplían criterios para SPC, 73.4% fueron referidos por antecedente personal de cáncer, 19.8% por AHF y 7% por LPm. Las principales neoplasias referidas fueron cáncer de mama (24.8%), colon (17%), y páncreas (8%). Respecto a los SPC, mama fue el más frecuente (24.8%), seguido de colon (17.4%) y páncreas (8.5%). En cuanto a las LPm el 68% correspondían a poliposis (Tabla 1). En 136 pacientes se realizó prueba molecular, en el 60% (83) de estos se identificó una variante en genes relacionados a SPC. De estas, 51 fueron identificadas en pacientes con antecedente personal de cáncer, 31 de ellas patogénicas y 20 variantes de significado incierto (VSI).

Tabla 1. Motivo de consulta de pacientes al departamento de genética en el periodo 2018-2019. (Total de pacientes = 500)

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Pacientes con antecedente personal de cáncer (Total = 367) (73.4%)		
Ca Mama	91	24.80%
Ca Colon	64	17.44%
Ca Ovario	25	6.81%
Ca renal	21	5.72%
Ca páncreas	31	8.45%
Ca endometrio	11	3.00%
NEM	23	6.27%
Otras neoplasias	101	27.52%
Pacientes con AHF (Total = 99) (19.8%)		
Antecedente de SPC	20	20.2%
Ca Colon	28	28.3%
Ca Mama	21	21.2%
Otros	30	30.3%
Pacientes antecedente de lesión premaligna (Total = 35) (7%)		
Poliposis	24	68.5%
Tumores neuroendócrinos	11	31.5%

En el grupo de pacientes con AHF y/o Lpm, se identificaron 24 variantes en 10 genes, 13 patogénicas y 11 VSI. Síndrome de Lynch fue el SPC con mayor confirmación molecular 11/39 (28.2%). El gen donde se identificaron variantes patogénicas con mayor frecuencia fue *MLH1* (7 pacientes) (Tabla 2). Un hallazgo interesante en este estudio fue en una familia con AHF de CCR donde se encontró una VSI en el gen *CHEK2* c.470T>C (p.Ile157Thr) en 4 miembros de forma presintomática.

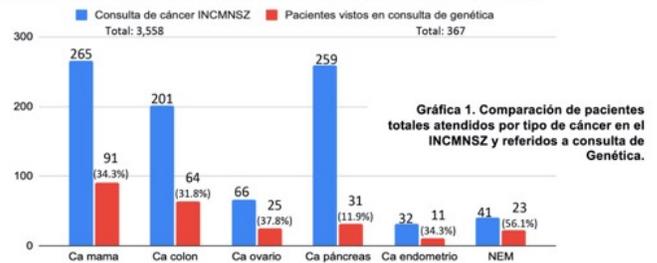


Tabla 2. Número de variantes encontradas en prueba molecular en pacientes con diagnóstico de cáncer y en pacientes con AHF y/o LPm.

Gen	Pacientes con antecedente personal de cáncer (Total 52) ¹		Pacientes sin antecedente personal de cáncer (Total 31) ²	
	Patogénica (T=31)	VSI (T=20)	Patogénica (T=13)	VSI (T=11)
Lynch				
<i>MLH1</i>	6	2	1	2
<i>MSH2</i>	2	2	1	1
<i>MSM2</i>	1	0	0	0
Von Hippel-Lindau				
<i>VHL</i>	3	1	1	2
Mama-ovario				
<i>BRCA1</i>	3	1	1	0
<i>BRCA2</i>	5	6	0	0
NEM				
<i>MEN1</i>	1	1	4	1
<i>RET</i>	3	0	0	0
Li-Fraumeni				
<i>TP53</i>	1	0	0	0
PAF				
<i>APC</i>	1	3	2	3
<i>MUTYH</i>	0	0	1	0
Otros *	5	4	2	2
Total de variantes ²	51		24	

1. Total de pacientes con hallazgo en prueba molecular. / 2. Total de variantes encontradas (excluyendo resultados repetidos). * *CHEK2, ALK, AXIN2, CDH1, FLCN, PALB2, RADS0, RB1 y SDHD*

CONCLUSIONES

Se observó un porcentaje de referencia y confirmación molecular similar a lo observado en otros reportes, realizándose 136/500 (27.2%) pruebas moleculares, obteniendo en 83 pacientes (61%) 75 variantes en genes asociados a SPC. En 14/31 (45%) de los pacientes sin cáncer se encontró una variante patogénica y en 17/31 (54%) se encontraron VSI. El diagnóstico oportuno y el seguimiento de estas VSI puede modificar el pronóstico del paciente y familiares. Estudios recientes reportan que cerca del 18% de los pacientes con CCR menores de 50 años presentan variantes patogénicas no involucradas tradicionalmente como *ATM, CHEK2, BRCA1, BRCA2* y *PALB2*, estos genes también fueron identificados en este estudio. En nuestra muestra encontramos 16 variantes de *BRCA1* (5) y *BRCA2* (11) de las cuales 7/16 (43%) corresponden a VSI y 18 variantes de genes DNA mismatch repair (MMR) donde 7/18 (38%) corresponden a VSI. Estos hallazgos son mayores al 20% reportado en la literatura para *BRCA1/2* y al 20-30% reportado para MMR. Es importante promover en los servicios de oncología la referencia a la CG para identificar adecuadamente a los pacientes que se beneficiarían de estudio molecular para un adecuado asesoramiento genético.

REFERENCIAS

- Alharthi FS, Qari A, Edress A, Abedalthagafi M. Familial/Inherited cancer syndrome: a focus on the highly consanguineous Arab population. *NPI Genom Med*. 2020;5:3.
- Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 and 18(4):380-391.
- Somigliano-Vielorin M, Nibben S, Tubud, M, et al. Results of multigene panel testing in familial cancer cases without genetic cause demonstrated by single gene testing. *Sci Rep* 9, 18555 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54517-2>

EPG-10 Variabilidad citogenética y fenotípica de 55 pacientes adultas con Síndrome de Turner en un hospital de tercer nivel

Andrea Rebeca Hernandez Hernandez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Virginia Santiago Cano, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Renata Rivera Juárez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Osvaldo Máximo Mutchinick Baringoltz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | andrearebecahdez@gmail.com

Introducción: Las alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma X genera diferentes fenotipos, uno de ellos es el síndrome de Turner (ST), caracterizado por talla baja, disfunción gonadal, malformaciones cardíacas y renales, y afecciones autoinmunes.

Objetivo(s): Describir las alteraciones numéricas y estructurales en cariotipo en SP y/o FISH en sangre periférica, mucosa oral y sedimento urinario. Determinar la frecuencia de estas alteraciones y describir las manifestaciones clínicas del síndrome y posible correlación genotipo-fenotipo

Material(es) y Método(s): Estudio retrospectivo y observacional, de análisis citogenético y fenotípico de 55 pacientes adultas con diagnóstico de ST mediante revisión de los registros de citogenética y expediente electrónico del Departamento de Genética del Instituto

Resultado(s): El promedio de edad fue 39.47 años [23-76]. La muestra se dividió: 1) monosomía 45,X [10/55], 2) mosaico 45,X/46,XX [12/55], 3) 45X/46XX baja proporción (<10%) [14/55], 4) 45,X/46,XY [4/55], 5) 45,X/46,X,r(X) [2/55], 6) mosaico idic(Xp) [3/55], 7) 46,X,i(Xq) [5/55]; 8) 46,X,del(Xp) [4/55], 9) complejo [1/55]. Al comparar las características del grupo 45,X (grupo A) con las encontradas en los mosaicos más frecuentes (45X/46XX (grupo B) y 46XX/45X en baja proporción <10% (grupo C)), se observó talla media grupo A 142.37 ± 7.84 cm, grupo B 141.30 ± 7.13 cm y en el grupo C 148.36 ± 11.10 cm; aorta bivalva en el grupo A 3/10 y grupo B 3/12; riñón en herradura en 2/10 casos del grupo A mientras no se presentó en el grupo B ni en el grupo C; tiroiditis grupo A 4/10, grupo B 7/12, grupo C 4/14, y osteoporosis grupo A 3/10, grupo B 4/12 y grupo C 3/14.

Conclusión(es): Se observó mayor prevalencia de alteraciones numéricas (40/55) que estructurales (15/55). La muestra estudiada no permitió establecer correlación genotipo-fenotipo, aunque mostró tendencia de asociación entre ciertas características clínicas y el resultado citogenético, aunque no alcanzando diferencia significativa probablemente por la heterogeneidad citogenética de la muestra.



VARIABILIDAD CITOGENÉTICA Y FENOTÍPICA DE 55 PACIENTES ADULTAS CON SÍNDROME DE TURNER EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

A. Rebeca Hernández Hernández, Virginia Santiago Cano, Renata Rivera Juárez, Osvaldo M. Mutchinick
Departamento de Genética Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
osvaldo@unam.mx . Palabras claves: síndrome de Turner, citogenética, fenotipo-genotipo

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma X genera diferentes fenotipos, uno de ellos es el síndrome de Turner (ST), caracterizado por talla baja, disfunción gonadal, malformaciones cardíacas y renales, y afecciones autoinmunes.

OBJETIVOS

Describir las alteraciones numéricas y estructurales en cariotipo en SP y/o FISH en sangre periférica, mucosa oral y sedimento urinario. Determinar la frecuencia de estas alteraciones y describir las manifestaciones clínicas del síndrome y posible correlación genotipo-fenotipo

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y observacional, de análisis citogenético y fenotípico de 55 pacientes adultas con diagnóstico de ST mediante revisión de los registros de citogenética y expediente electrónico del Departamento de Genética del Instituto. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas χ^2 y prueba exacta de Fisher con uso del software SPSS IBM 25.0

RESULTADOS

El promedio de edad fue 39.47 años [23-76]. Al comparar las características del grupo 45,X (grupo A) con las encontradas en los mosaicos más frecuentes (45X/46XX (grupo B) y 46XX/45X en baja proporción <10% (grupo C)), se observó talla media grupo A 142.37 \pm 7.84 cm, grupo B 141.30 \pm 7.13 cm y en el grupo C 148.36 \pm 11.10 cm. Menarca espontánea en ningún caso del grupo A, mientras que en el grupo C 9/14 pacientes la presentaron (Tabla 2)

	RESULTADO CITOGENÉTICO	n	%
Grupo A	45,X	10	18.18%
Grupo B	45,X/46,XX	12	21.82%
Grupo C	Mosaico <10% de monosomía 45,X	14	25.45%
	45,X/46,XY	4	7.27%
	47,XYY y otras variantes	2	
	Cromosoma X en anillo	2	3.64%
Grupo D	46,X,r(X)	1	
	45,X/46,X,r(X)	1	
	Isocromosoma X	8	14.55%
	idic(Xp)	3	
	i(Xq)	5	
	Delección X	4	7.27%
	46,X,del(X)(p11.23)	2	
45,X/46,X,del(X)(11p)	2		
Complejo		1	1.82%
	46,XX/45,X,+mar		

Tabla 1. Clasificación de resultados de estudios citogenéticos

Característica clínica	Grupo A n(%)	Grupo B n(%)	Grupo C n(%)	Valor de p
Talla baja				
Sí	8 (80)	10 (83.33)	8 (57.14)	0.30
No	2 (20)	2 (16.67)	6 (42.86)	
Menarca espontánea				
Sí	0	2 (16.67)	9 (64.29)	0.02*
No	10 (100)	10 (83.33)	5 (35.71)	
Tiroiditis autoinmune				
Sí	4 (40)	7 (58.33)	4 (28.57)	0.34
No	6 (60)	5 (41.67)	10 (71.43)	
Osteoporosis				
Sí	3 (30)	4 (33.33)	3 (21.43)	0.89
No	7 (70)	8 (66.67)	11 (78.57)	
Aorta bivalva				
Sí	3 (30)	3 (25)	0	0.58*
No	7 (70)	9 (75)	14 (100)	
Coartación aorta				
Sí	0	2 (16.67)	1 (7.14)	0.58*
No	10 (100)	10 (83.33)	13 (92.86)	
Riñón en herradura				
Sí	2 (20)	0	0	NA
No	8 (80)	12 (100)	14 (100)	

Tabla 2. Características clínicas de Turner y comorbilidades en relación con resultado citogenético (Grupo A n=10, Grupo B n=1, Grupo C n=14). *: se utilizó prueba exacta de Fisher, debido a presencia de valores=0 en uno de los grupos

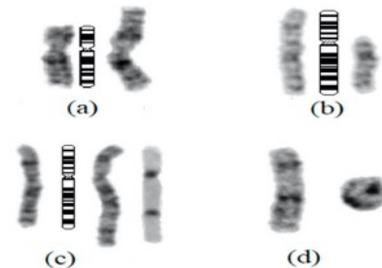


Figura 1. Cariotipos parciales. (a) isocromosoma (X); (b) X,del(X); (c) cromosoma pseudoisocéntrico (X); X,r(X)

CONCLUSIONES

Se observó mayor prevalencia de alteraciones numéricas (40/55) que estructurales (15/55). La muestra estudiada no permitió establecer correlación genotipo-fenotipo (salvo en la presentación de menarca espontánea), aunque mostró tendencia de asociación entre ciertas características clínicas y el resultado citogenético, aunque no alcanzando diferencia significativa probablemente por la heterogeneidad citogenética de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

- Medicina Universitaria. 2016;18(70):42-48
- Int J Health Sci (Qassim). 2014 Apr; 8(2): 195-202.
- Human Reproduction, Vol.29, No.2 pp. 368-379, 2014
- Ann. Hum. Genet. (1997), 61, 471-483
- J Pediatr Endocrinol Metab. 2018 Jan 26;31(2):167-173.
- andrearebecahdez@gmail.com

EPG-11 Variantes MTHFR C677T Y A1298C en niños con defectos del cierre del tubo neural del occidente de México

Cristian Irela Aranda Sánchez, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Lucina Bobadilla Morales, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Alfredo Corona Rivera, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Jennifer Santana Hernández, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Idalid Cuero Quezada, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Jorge Román Corona Rivera, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; C.U.C.S., Universidad de Guadalajara | irela1207@hotmail.com

Introducción: Las variantes c.677C>T y c.1298A>C de la enzima 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) han sido implicadas como riesgo para defectos de cierre del tubo neural (DCTN). En niños con DCTN, encontramos un solo estudio previo en México.

Objetivo(s): Determinar si los niños con DCTN presentan asociación con las variantes MTHFR c.677C>T y c.1298A>C.

Material(es) y Método(s): Mediante TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, USA) genotificamos las variantes MTHFR c.677C>T (rs1801133) y c.1298A>C (rs1801131) en 102 bebés con DCTN (75 con EB, 13 con anencefalia y 14 con encefalocele) y 248 neonatos no malformados (controles), nacidos en el HCG JIM durante el periodo 2011-2020. La asociación se evaluó mediante odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95%, considerando la interacción con otros factores familiares o ambientales mediante un análisis de regresión logística, calculando sus OR ajustados.

Resultado(s): Los genotipos y las frecuencias alélicas estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg entre los grupos estudiados. No encontramos asociación entre la presencia de las variantes MTHFR c.677C>T (rs1801133) y c.1298A>C (rs1801131) y la ocurrencia de DCTN en nuestra población de pacientes estudiados. En el análisis multivariado, encontramos que en los pacientes con genotipo AC/CC de la variante MTHFR c.1298A>C, la presencia de fiebre en el primer trimestre incrementó el riesgo para DCTN (OR= 5.8, IC 95%: 1.1-29.2). Para los demás genotipos no se encontraron diferencias estadísticas o asociación.

Conclusión(es): Confirmamos que en pacientes mexicanos con DCTN, las variantes MTHFR c.677C>T y c.1298A>C no se asocian a un mayor riesgo de DCTN. Corroboramos nuestra alta frecuencia del genotipo 677TT (27%), junto a una muy baja frecuencia del genotipo 1298CC (3%). La asociación entre fiebre y la presencia de la variante MTHFR c.1298A>C, evidencia una interacción gen-ambiente, aunque débil, debido a que no implicó a la variante homocigota de riesgo.



Variantes *MTHFR* C677T Y A1298C en niños con defectos del cierre del tubo neural del occidente de México



Cristian Irela Aranda Sánchez¹, Lucina Bobadilla Morales², Alfredo Corona Rivera², Jennifer Santana Hernández², Idalid Cuero Quezada², Christian Peña Padilla¹, Jorge Román Corona Rivera^{1,3}
¹Servicio de Genética, ²Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM); Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco
 rcorona@cucs.udg.mx

INTRODUCCIÓN

Los defectos de cierre de tubo neural (DCTN) tienen una etiología multifactorial, una proporción sustancial puede ser prevenida con la administración de ácido fólico. La enzima metileno tetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) cataliza la reducción de 5,10-metileno tetrahidrofolato a 5-metileno tetrahidrofolato, la forma activa del ácido fólico. Las variantes *MTHFR* c.677C>T (rs1801133) y c.1298A>C (rs1801131) han sido implicadas como riesgo para DCTN. En niños con DCTN, encontramos solo un estudio previo en México.

OBJETIVO

Determinar si los niños con DCTN presentan asociación con las variantes *MTHFR* c.677C>T y c.1298A>C.

MATERIALES Y MÉTODOS

Mediante TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, USA) genotificamos las variantes *MTHFR* c.677C>T (rs1801133) y c.1298A>C (rs1801131) en 102 bebés con DCTN (75 con EB, 13 con anencefalia y 14 con encefalocele) y 248 neonatos no malformados (controles), nacidos en el HCG JIM durante el periodo 2011-2020. Se utilizó la prueba chi-cuadrada para comparar las frecuencias alélicas, la distribución de genotipos entre los grupos estudiados y para verificar si las distribuciones estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg, se consideró significativo un valor de p<0.05. La asociación se evaluó mediante odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95%. Las variables de riesgo identificadas previamente para DCTN en nuestra población (factores familiares y ambientales), fueron incluidas como covariables en un análisis de regresión logística multivariado, calculando sus OR ajustados. El análisis de datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2012; IBM SPSS Statistics, versión 21.0; IBM Corp.; Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Los genotipos y las frecuencias alélicas estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg entre los grupos estudiados, su distribución se muestra en la Tabla 1. No encontramos asociación entre la presencia de las variantes *MTHFR* c.677C>T y c.1298A>C y la ocurrencia de DCTN en nuestra población de pacientes estudiados. En un análisis multivariado, analizamos por separado si la presencia de factores genético-ambientales como la consanguinidad, antecedente de familiar con defecto de tubo neural, índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m², continuación inadvertida de anticonceptivos, fiebre, consumo de anticonvulsivantes, fertilizantes y plaguicidas, tenían algún efecto sobre el grado de asociación entre las diferentes variantes de las variantes *MTHFR* c.677C>T y c.1298A>C de la Tabla 1 y el riesgo de DCTN en los recién nacidos, no encontrando asociación para los genotipos homocigotos de riesgo para ambas variantes (datos no mostrados). Solo la presencia de fiebre más genotipo AC/CC de la variante *MTHFR* c.1298A>C mostró asociación (ORa= 5.8, IC 95%: 1.1-29.2), indicando una posible interacción entre un factor ambiental y dicha variante genética (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución genotípica y alélica de las variantes C.677C>T y c.1298A>C del gen *MTHFR* en pacientes con defectos del tubo neural y grupo control.

Genotipos**	Casos n=101	Controles n=247	p	OR (IC95%)
C677T				
CC	26 (25.7%)	64 (25.9%)	0.544	0.9 (0.6-1.7)
CT	51 (51.5%)	116 (47.0%)	0.315	1.2 (0.7-1.8)
TT	75 (74.5%)	67 (27.1%)	0.306	0.8 (0.5-1.4)
CT/TT	75 (74.5%)	183 (74.1%)	0.544	1.0 (0.6-1.7)
Alelos	n=202	n=494		
C	103(51.0%)	244 (49.4%)	Ref	Ref
T	99(49.0%)	250 (50.6%)	0.738	1.1 (0.8-1.5)
A1298C	n=98	n=243		
AA	58 (59.2%)	163 (67.4%)	0.105	0.7 (0.4-1.2)
AC	37 (37.8%)	72 (29.3%)	0.093	1.4 (0.9-2.4)
CC	3 (3.0%)	8 (3.3%)	0.607	0.9 (0.2-3.6)
AC/CC	40 (40.8%)	80 (32.6%)	0.117	1.4 (0.9-2.2)
Alelos	n=196	n=486		
A	153 (78.1%)	398 (81.9%)	Ref	Ref
C	43 (21.9%)	88 (18.1%)	0.282	0.8 (0.5-1.2)

*Equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo control para la variante C677T (X2 con P= 0.340). ***Equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo control para la variante A1298C (X2 con P= 0.988).

Tabla 2. Evaluación de interacción entre la presencia de fiebre y el genotipo de la *MTHFR* c.A1298C.

Variables	Casos n=98 (%)	Controles n=243 (%)	*P	ORa (IC 95%)
Fiebre más: genotipo AC/CC	9 (9.2%)	3 (1.2%)	0.002	5.8 (1.1-29.2)

**Los OR se ajustaron a la presencia de consanguinidad, familiar con defecto de tubo neural, IMC pregestacional ≥25 Kg/m², continuación inadvertida anticonceptivos, fiebre, consumo de anticonvulsivantes y exposición a fertilizantes y plaguicidas.

AGRADECIMIENTOS: Al programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

C677T

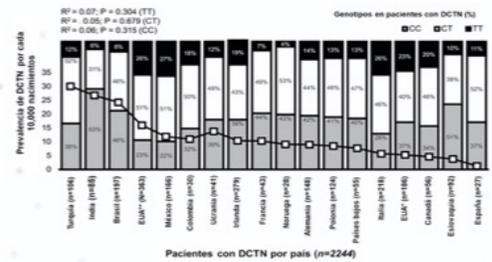


Figura 1. Distribución de genotipos *MTHFR* c.677C>T en 17 países en relación a su prevalencia de DCTN.

A1298C

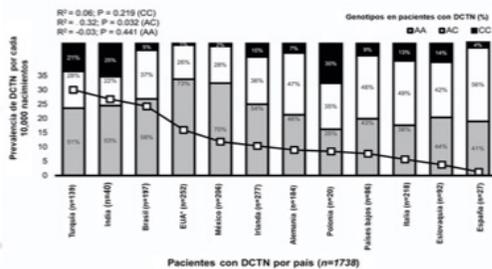


Figura 2. Distribución de genotipos *MTHFR* c.1298A>C en 12 países en relación a su prevalencia de DCTN.

CONCLUSIONES

Confirmamos que en pacientes mexicanos con DCTN, las variantes *MTHFR* c.677C>T y c.1298A>C no se asocian a un mayor riesgo de DCTN. Corroboramos nuestra alta frecuencia del genotipo 677TT (27%), junto a una muy baja frecuencia del genotipo 1298CC (3%).

La asociación entre fiebre y la presencia de la variante *MTHFR* c.1298A>C, evidencia una interacción gen-ambiente, aunque débil, debido a que no implicó a la variante homocigota de riesgo.

Grificamos la distribución genotípica reportada en 32 estudios de pacientes con DCTN de 17 países para la variante c.677C>T (Fig. 1) y de 20 estudios de 12 países para la variante A1298A>C (Fig. 2), sobreponiendo la prevalencia reportada para DCTN por país.

No encontramos correlación entre una mayor frecuencia de los genotipos de riesgo y una mayor prevalencia de DCTN, contraviniendo al menos, la hipótesis previa de que la alta prevalencia de homocigotos c.677C>T en México, explicaría nuestra alta prevalencia de DCTN.

Se debe considerar que otros factores pueden influir en la alta prevalencia de DCTN en nuestra población.

GEC-01

Asociación de las variantes rs1982073 y rs1800471 del gen TGFB1 y de las isoformas solubles de TGF-beta con susceptibilidad y variables clínicas en pacientes con esclerosis sistémica en el sur de México

Jose Alvaro Lomeli Nieto, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | José Francisco Muñoz Valle, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Christian Johana Baños Hernández, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero | José Eduardo Navarro Zarza, Departamento de Reumatología, Hospital General de Chilpancingo "Dr. Raymundo Abarca Alarcón" | Samuel Garcia Arellano, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Brian Uriel Anaya Macias, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Carlos Eduardo Fuentes Baez, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Isela Parra Rojas, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero | Jorge Hernández Bello, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | loman_an@hotmail.com

Introducción: La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune con alta mortalidad, relacionada con niveles elevados de fibrosis y angiogénesis, fenómenos altamente relacionado a las funciones de TGF-beta.

Objetivo(s): Evaluar la asociación de las variantes rs1982073 y rs1800471 del gen TGFB1 y de las isoformas solubles de TGF-beta con susceptibilidad y variables clínicas en pacientes con ES.

Material(es) y Método(s): Se incluyeron 56 pacientes y 120 controles no relacionados del sur de México. Los genotipos de ambas variantes se identificaron mediante la técnica de PCR-RFLP. Los niveles de las isoformas solubles de TGF-beta se cuantificaron mediante inmunoensayos MAGPIX. La comparación de la distribución de alelos y genotipos se realizó mediante la χ^2 . Se estimaron odds ratios (OR) e intervalos de confianza para analizar el riesgo.

Resultado(s): Para la variante rs1982073(+869T>C), las frecuencias genotípicas fueron: T/T=9%, T/C=50% y C/C=41% en pacientes, mientras que en controles fueron T/T=22%, T/C=51% y C/C=27%. El genotipo C/C se asoció con riesgo mediante el modelo de herencia dominante ($p=0.040$; OR=2.82; IC=1.021-7.793). Asimismo, el alelo C se asoció con 1.73 veces más riesgo ($p=0.020$; OR=1.73; IC=1.087-2.762) comparándolo con el alelo T. Respecto a la variante rs1800471(+915G>C), las frecuencias genotípicas fueron: G/G=91% y G/C=9% en pacientes, mientras que en controles fue G/G=99% y G/C=1%. Se observó una asociación del genotipo G/C con riesgo mediante un modelo dominante ($p=0.006$; OR=11.67; IC=1.289-96.754); de manera similar, el alelo C se asoció con 11.17 veces más riesgo para el desarrollo de ES ($p=0.023$; OR=11.17; IC=1.289-96.754). Por otra parte, la concentración de las tres isoformas de TGF-beta fue mayor en controles que en pacientes con ES ($p<0.0001$) y correlacionaron con autoanticuerpos, proteína C reactiva y plaquetas.

Conclusión(es): Ser portador del alelo C de las variantes rs1982073 y rs1800471 confiere respectivamente 2.82 y 11.67 veces más riesgo de padecer ES. Las concentraciones solubles de TGF-beta se relacionan con algunas variables clínicas de riesgo.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DE CIENCIAS BIOMÉDICAS



Asociación de las variantes rs1982073 y rs1800471 del gen *TGFB1* y de las isoformas solubles de TGF-beta con susceptibilidad y variables clínicas en pacientes con esclerosis sistémica en el sur de México

Lomeli-Nieto José Alvaro^{1,4}, Muñoz-Valle José Francisco¹, Baños-Hernández Christian Johana², Navarro-Zarza José Eduardo³, García-Arellano Samuel¹, Anaya-Macias Brian Uriel¹, Fuentes-Baez Carlos Eduardo¹, Parra-Rojas Isela², Hernández -Bello Jorge¹.

¹ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero, México.

³ Departamento de Reumatología, Hospital General de Chilpancingo "Dr. Raymundo Abarca Alarcón", Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México.

⁴ Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune con alta mortalidad (1), relacionada con niveles elevados de fibrosis y angiogénesis, fenómenos altamente relacionados a las funciones de TGF-beta (2).

OBJETIVO

Evaluar la asociación de las variantes rs1982073 y rs1800471 del gen *TGFB1* y de las isoformas solubles de TGF-beta con susceptibilidad y variables clínicas en pacientes con ES.

RESULTADOS

Cuadro 1. Datos demográficos, clínicos y paraclínicos de los grupos de estudio

	ES (n=56)	SC (n=120)	Valor de p
Datos demográficos			
Edad (años) *	50 (18-75)	47 (29-64)	0.448
Masculino/ Femenino *	12% (7) / 88% (49)	8% (10) / 92% (110)	0.383
IMC (kg/m²) *	24 (21-26)	27 (24-29)	<0.0001
Exposición a humo de leña (n) *	77% (43)	21% (25)	<0.0001
Residencia rural (n) *	43% (24)	12% (14)	<0.0001
Evolución de la ES			
ESL (n) *	84% (47)	-	-
ESD (n) *	14% (8)	-	-
Edad de inicio de la enfermedad *	40 ±17	-	-
Tiempo de evolución (años) *	5.5 (0.6-20.3)	-	-
Signos y síntomas (n)			
Fenómeno de Raynaud *	73% (41)	-	-
Esclerodactilia *	53% (52)	-	-
Telangectasia *	59% (33)	-	-
Úlceras digitales *	43% (24)	-	-
Dedos inflamados *	70% (39)	-	-
Artritis *	89% (49)	-	-
Evaluación clínica			
Apertura oral (cm) *	5 (3-7)	-	-
Índice Rodnan *	6 (0-25)	-	-
HAQ-DI *	0.3 (0.0-1.3)	-	-
Laboratorio			
VSG (mm/h) *	28 (11-51)	27 (6-47)	0.110
pCr (mg/dL) *	11 (0-64)	12 (3-45)	0.730
ANAs (n) *	77% (43)	0 (0)	-
ACAs (n) *	25% (14)	0 (0)	-
ATAs (n) *	7% (4)	0 (0)	-
anti-RNA Pol III (n) *	2% (1)	0 (0)	-
anti-fibrilina (n) *	13% (7)	0 (0)	-
Tratamiento (n) *			
AINES	19% (10)	-	-
Prednisona	34% (18)	-	-
FARMEs	-	-	-
Metotrexato	43% (23)	-	-
Cloquinina	13% (7)	-	-
Sin tratamiento	40% (21)	-	-

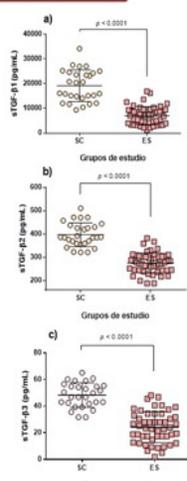
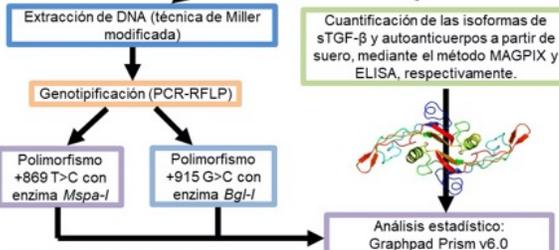


Figura 1. Niveles solubles de las isoformas de TGF-beta en pacientes con ES y SC. Comparación de las isoformas solubles de TGF-beta (a), TGF-beta (b) y TGF-beta (c) en ambos grupos de estudio. Datos proporcionados en medias y porcentajes 5-95. El valor de p se calculó mediante la prueba U de Mann-Whitney. sTGF-beta, TGF-beta soluble; ES, esclerosis sistémica; SC, sujetos control.

METODOLOGÍA

Grupos de estudio: 56 pacientes con ES diagnosticados de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2013 y 120 Sujetos sanos (SC) del sur de México. Ambos firmaron una carta de consentimiento informado. Aprobación comité de ética y bioseguridad Secretaría de Salud Guerrero (CISA0132)



Cuadro 3. Correlación de las isoformas de TGF-beta con las variables clínicas en ES

Variable clínica	r ²	p	Variable clínica	r ²	p	Variable clínica	r ²	p
Edad (años) *	0.329	0.02	Edad (años) *	0.283	0.05	Edad (años) *	0.263	0.07
Edad de inicio (años) *	0.210	0.14	Edad de inicio (años) *	0.192	0.18	Edad de inicio (años) *	0.125	0.39
Apertura oral (cm) *	0.037	0.81	Apertura oral (cm) *	0.019	0.90	Apertura oral (cm) *	0.016	0.91
VSG (mm/h) *	0.030	0.85	VSG (mm/h) *	0.031	0.84	VSG (mm/h) *	0.045	0.77
pCr (mg/dL) *	0.540	0.03	pCr (mg/dL) *	0.416	0.06	pCr (mg/dL) *	0.654	0.01
Factor reumatoide *	0.258	>0.99	Factor reumatoide *	0.258	>0.99	Factor reumatoide *	0.258	>0.99
ACAs *	0.344	0.01	ACAs *	0.291	0.04	ACAs *	0.344	0.01
ATAs *	0.098	0.50	ATAs *	0.150	0.30	ATAs *	0.033	0.82
anti-RNA Pol III *	0.271	0.06	anti-RNA Pol III *	0.255	0.07	anti-RNA Pol III *	0.291	0.04
anti-fibrilina *	0.045	0.75	anti-fibrilina *	0.041	0.78	anti-fibrilina *	0.009	0.95
Leucocitos *	0.259	0.09	Leucocitos *	0.277	0.07	Leucocitos *	0.166	0.29
Eritrocitos *	0.249	0.11	Eritrocitos *	0.246	0.11	Eritrocitos *	0.159	0.31
Hematocrito *	0.254	0.10	Hematocrito *	0.177	0.26	Hematocrito *	0.099	0.53
Hemoglobina *	0.267	0.08	Hemoglobina *	0.216	0.16	Hemoglobina *	0.114	0.47
Plaquetas *	0.436	0.001	Plaquetas *	0.401	0.01	Plaquetas *	0.397	0.01
Glucosa *	0.032	0.85	Glucosa *	0.018	0.91	Glucosa *	0.165	0.35
Colestero *	0.178	0.32	Colestero *	0.256	0.15	Colestero *	0.044	0.81
Albumina *	0.127	0.48	Albumina *	0.081	0.65	Albumina *	0.104	0.56
Peso *	0.149	0.32	Peso *	0.135	0.37	Peso *	0.056	0.71
Talla *	0.293	0.05	Talla *	0.178	0.23	Talla *	0.247	0.09
IMC *	0.004	0.98	IMC *	0.029	0.85	IMC *	0.071	0.64
Puntaje HAQ-DI *	0.156	0.29	Puntaje HAQ-DI *	0.078	0.594	Puntaje HAQ-DI *	0.053	0.72
Puntaje EVAS *	0.108	0.460	Puntaje EVAS *	0.152	0.297	Puntaje EVAS *	0.115	0.23
Índice Rodnan *	0.016	0.910	Índice Rodnan *	0.111	0.446	Índice Rodnan *	0.059	0.67

* Datos proporcionados en medias y porcentajes. * Datos proporcionados en porcentajes. * Datos proporcionados en media y desviación estándar. VSG: velocidad de sedimentación globular; pCr: proteína C reactiva; ACAs: anticuerpos anti-centrómero; ATAs: anticuerpos anti-topoisomerasa; ASTITGO: síndrome antiostrógeno; ALTTGFP: alantoinuria; IMC: índice de masa corporal; HAQ-DI: cuestionario de evaluación de salud; índice de discapacidad EVAS: puntaje de escala visual análoga. Datos analizados mediante correlación de Spearman.

Cuadro 2. Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de los SNPs +869 T>C y +915 G>C del gen *TGFB1*

SNP	Genotipo	ES		SC		OR (IC 95%); p	SNP	Genotipo	ES		SC		OR (IC 95%); p
		n=56 (n)	n=120 (n)	n=56 (n)	n=120 (n)				n=56 (n)	n=120 (n)			
+869 T>C (rs1982073)	TT	9 (5)	22 (26)	1.0			+915 G>C (rs1800471)	GG	91 (51)	99 (119)	1.0		
	TC	50 (28)	51 (51)	2.387 (0.830-6.865); 0.100				GC	9 (5)	1 (1)	11.667 (1.329-102.379); 0.006		
	CC	41 (23)	27 (33)	3.624 (1.212-10.836); 0.017				CC	0 (0)	0 (0)	-	-	
Dominante	TT	9 (5)	22 (26)	1.0		Dominante	GG	91 (51)	99 (119)	1.0			
Recesivo	TC+CC	91 (51)	78 (94)	2.821 (1.021-7.793); 0.040		Recesivo	GC+CC	9 (5)	1 (1)	11.667 (1.329-102.379); 0.006			
Alélicos	T	41 (23)	27 (33)	1.837 (0.944-3.578); 0.071		Alélicos	G	100 (56)	100 (120)	1.0			
	C	34 (28)	47 (113)	1.0			C	0 (0)	0 (0)	-	-		
		66 (74)	53 (127)	1.733 (1.087-2.762); 0.020			Alelos	T	96 (107)	99 (239)	1.0		
								C	4 (5)	1 (1)	11.168 (1.289-96.754); 0.023		

ES: esclerosis sistémica; SC: sujetos control; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; n: número de individuos; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; el valor de p se calculó mediante el chi cuadrado.

CONCLUSIONES

Ser portador del alelo C de las variantes rs1982073 y rs1800471 confiere respectivamente 2.82 y 11.67 veces más riesgo de padecer ES. Las concentraciones solubles de TGF-beta se relacionan con mayores niveles de pCr, autoanticuerpos y plaquetas.

REFERENCIAS

(1) Denton, Christopher P. 2015 Advances in Pathogenesis and Treatment of Systemic Sclerosis. Clinical Medicine (London, England) 15 Suppl 6: s58-63.
(2) Lafayatis, R. (2014). Transforming growth factor beta—at the centre of systemic sclerosis. Nature Reviews Rheumatology, 10(12), 706-719.

Diagnóstico genómico de sialidosis tipo II en dos hermanos; uno de ellos GEC-02 con rasgos clínicos no reportados previamente para la mutación p.Tyr370Cys

Carlos Córdova Fletes, Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo | Elda A. Flores Contreras, Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo | Carla D. Robles Espinoza, Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de | Luis E. Becerra Solano, División de Ciencias Biomédicas, Departamento de Clínicas, CUALTOS Universidad de Guadalajara, Tepat | Carolina Castañeda García, Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de | Eduardo Esparza García, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO-IMSS, Guadalajara, Jalisco, México | Christian Molina Aguilar, Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de | Angélica A. Hernández Orozco, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, Guadalajara, Jalisco | José E. García Ortiz, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, Guadalajara, Jalisco | ccordovaf40@gmail.com

Introducción: La sialidosis (OMIM 256550), es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva que presenta acúmulo progresivo de glucopéptidos y oligosacáridos sialilados, causada por mutaciones en el gen NEU1. De acuerdo con su tipo y localización, las variantes patogénicas en NEU1 causan dos tipos de sialidosis, tipo I y II. La sialidosis tipo II ocurre en etapas tempranas de la vida y se caracteriza por hepatoesplenomegalia, facies tosca, disostosis múltiple, manchas maculares rojo-cereza y retraso del desarrollo. Muchos de los rasgos vistos en la sialidosis (ambos tipos) también se presentan en otras enfermedades y/o síndromes, y a menudo es necesario recurrir a herramientas de alto rendimiento como la secuenciación de exoma completo (WES) para confirmar el diagnóstico.

Objetivo(s): Identificar y caracterizar por WES las variantes patogénicas en el probando con posible enfermedad lisosomal congénita, así como analizar a sus padres sanos y a un hermano también afectado.

Material(es) y Método(s): ADN genómico de los dos pacientes y sus padres. Métodos. WES del probando, usando el kit TruSeq Rapid Exome Library Preparation y el equipo MiSeq de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Illumina). Las secuencias se analizaron con los programas BWA Enrichment v2.1.0.0, GATK 1.6 y Variant Interpreter (Illumina). Las variantes de interés clínico se validaron por medio de secuenciación Sanger.

Resultado(s): Ambos pacientes fueron homocigotos para la variante patogénica de sentido equivocado c.1109A>G (Tyr370Cys, frecuencia de 0.000004 en población global); los padres fueron heterocigotos.

Conclusión(es): Aquí, reportamos un pedigrí de cuatro miembros segregando una mutación de sentido equivocado en NEU1. Aunque la mayoría de los rasgos observados en los pacientes son parte del espectro de sialidosis tipo II hidrópico, la opacidad corneal, la hernia, la disostosis y la hipertrofia septal ventricular presentes en el probando, no habían sido reportados en los otros dos casos con la misma mutación. Esto sugiere penetrancia incompleta y expresividad variable.

AAATGATAACAGTAAACACACTTCTGTAAACCTTAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAAT
AGTAAACACACTTCTGTAAACCTTAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAATTAAGAGCTACCGTCTTCTGTAAACCT
TTCAACGTACCAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAATTAAGAGCTACCGTCTTCTGTAAACCTTAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAAT



Diagnóstico genómico de Sialidosis tipo II en dos hermanos; uno de ellos con rasgos clínicos no reportados previamente para la mutación p.Tyr370Cys



Carlos Córdova-Fletes¹, Elda Ariadna Flores-Contreras¹, Carla Daniela Robles-Espinoza², Viviana Zomosa-Signoret¹, Luis Eduardo Becerra-Solano³, Román Vidaltamay⁴, Carolina Castaneda-García⁵, Eduardo Esparza-García⁵, Christian Molina-Aguilar², Angélica Alejandra Hernández-Orozco⁶, José Elías García-Ortiz⁶,

¹Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México, ²Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Blvd Juriquilla, Santiago de Querétaro, México, ³División de Ciencias Biomédicas, Departamento de Clínicas, CUALTOS Universidad de Guadalajara, Tepatlán, Jalisco, México, ⁴Departamento de Ciencia Básica, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, San Pedro GG, NL, México, ⁵UMAE Hospital de Pediatría, CMNO-IMSS, Guadalajara, Jalisco, México, ⁶División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, Guadalajara, Jalisco, México. carlos.cordovaf@uanl.edu.mx; jose.elias.garcia@gmail.com

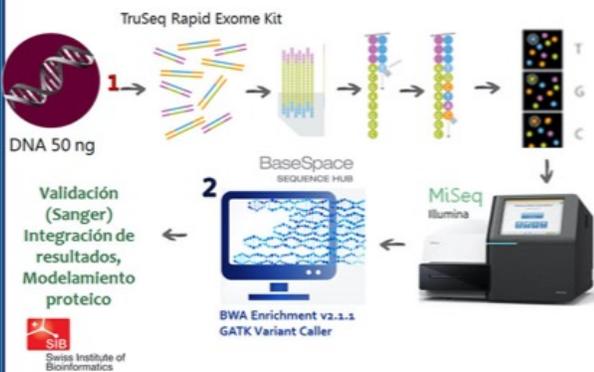
Introducción

Introducción. La sialidosis (OMIM 256550), es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva que presenta acúmulo progresivo de glucopéptidos y oligosacáridos sialilados, causada por variantes patogénicas en el gen *NEU1*. Este gen codifica la enzima alfa-neuraminidasa que actúa como regulador negativo de exocitosis lisosomal y procesa el ácido siálico procedente de las glucoproteínas. De acuerdo con su tipo y localización, las variantes patogénicas en *NEU1* causan dos tipos de sialidosis, tipo I y II. La sialidosis tipo II ocurre en etapas tempranas de la vida y se caracteriza por hepatosplenomegalia, facies tosca, disostosis múltiple, manchas maculares rojo-cereza y retraso del desarrollo. Muchos de los rasgos vistos en la sialidosis (ambos tipos) también se presentan en otras enfermedades y/o síndromes, a menudo es necesario recurrir a herramientas de alto rendimiento como la secuenciación de exoma completo (WES) para confirmar el diagnóstico.¹

Objetivo

Identificar y caracterizar por WES las variantes patogénicas en el probando con posible enfermedad lisosomal congénita, así como analizar a sus padres sanos y a un hermano también afectado.

Metodología



Resultados

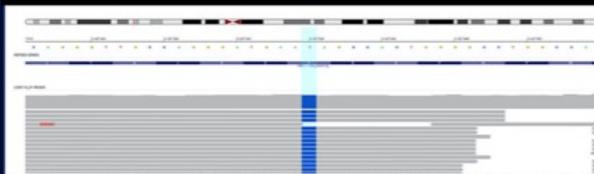


Fig. 3. Visualización de la variante c.3509A>G (T>C en la complementaria) a partir de la plataforma Variant Interpreter (Illumina).
AAATGATAACAGTAAACACACTTCTGTAAACCTTAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAAT
AGTAAACACACTTCTGTAAACCTTAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAATTAAGAGCTACCGTCTTCTGTAAACCT
TTCAACGTACCAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAATTAAGAGCTACCGTCTTCTGTAAACCTTAAGATTACTTTGATCCACTGATTCAACGTACCGTAAACGATCAAT

Resultados

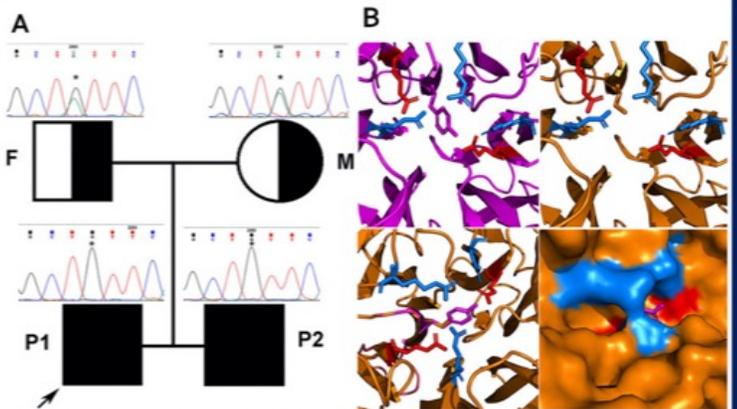


Fig. 2. (A) Pedigrí de 4 miembros confirmando e identificando la segregación de la variante Tyr370Cys en la familia. (B) Predicción de SwiSS-Model de la variante Tyr370Cys.

Pacientes 1 y 2

dbSNP: rs1310267862
gnomAD browser:
Frecuencia heterocigota en Latinos:
1/34480 (0.0002900)
Frecuencia global:
1/246566 (0.00004056)

Diagnóstico molecular
Sialidosis tipo II

Conclusiones

En este estudio, reportamos un pedigrí de cuatro miembros segregando una variante patogénica de sentido equivocado (Y370C) en el gen *NEU1* (Figs. 1, 2A). Esta variante patogénica afecta el sitio de unión a sustrato (bolsillo de unión a sustrato, Fig. 2B) ya que Tyr370 es indispensable para estabilizar el anillo de azúcar durante la reacción (Cys es más corto). Esto resulta en la presencia de enzimas sin actividad catalítica. Aunque la mayoría de los rasgos observados en los pacientes son parte del espectro de Sialidosis tipo II congénito o hidrópico, la opacidad corneal, la hernia, la disostosis y la hipertrofia septal ventricular presentes en el probando, no habían sido reportados en los otros dos únicos casos de la literatura con la misma mutación. Sin duda, esto dificultó el diagnóstico clínico inicial y sugiere penetrancia incompleta y expresividad variable. Este es el primer reporte con imágenes de modelamiento para esta mutación.

Referencias: Khan, A., & Sergi, C. (2018). Sialidosis: A Review of Morphology and Molecular Biology of a Rare Pediatric Disorder. *Diagnostics*, 8(2).

GEC-03 Evaluación del riesgo poligénico y componentes biológico-ambientales asociados al síndrome metabólico en población mexicana

Faviel Francisco González Galarza, Universidad Autónoma de Coahuila | Denisse Prone Olazabal, Universidad Autónoma de Coahuila | Bertha Karyme Rojas García, Universidad Autónoma de Coahuila | Adria Imelda Prieto Hinojosa, Universidad Autónoma de Coahuila | Rubén Daniel Arellano Pérez Vertti, Universidad Autónoma de Coahuila | Jesús Rafael Argüello Astorga, Universidad Autónoma de Coahuila | faviel_gonzalez@hotmail.com

Introducción: El síndrome metabólico (SM) es una condición patológica compleja que incluye la participación de diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en varios genes, y múltiples factores ambientales. El cálculo de riesgo poligénico (PRS) y la estratificación por componente ancestral es una estrategia documentada que podría mejorar la predicción de la enfermedad y trasladar su aplicación en población mexicana.

Objetivo(s): Evaluar modelos de predicción de riesgo poligénico asociados al síndrome metabólico en población mexicana.

Material(es) y Método(s): Se analizaron 385 individuos mexicanos mestizos de la Comarca Lagunera. Para el cálculo del PRS se utilizó información proveniente de GWAS ($PRS = \beta * snp1 + \beta * snp2 \dots \beta * snp91 / \sum \beta$) descritos en la literatura. La genotipificación se realizó mediante los microarreglos Illumina customized (IC) y Precision Medicine Research Array (PMRA), y secuenciación de nueva generación mediante DNBseq Low-Pass (LP). Para la estratificación por componente ancestral se utilizó inferencia de ancestría local incluyendo 5 grupos étnicos de referencia (nativo americano: amr; europeo: eur; africano: afr; asiático del este: eas y asiático del sur: sas).

Resultado(s): La mayor cobertura de SNPs asociados a SM correspondió a LP (90%), seguido del PMRA (21%) e IC (18%). No se observó correlación entre el PRS y el componente étnico-ancestral (amr $p=0.7836$; eur $p=0.7957$; afr $p=0.6243$; eas $p=0.3021$ y sas $p=0.516$). Adicionalmente, los individuos se estratificaron por terciles en base a su componente amerindio (G1 1-36% PRS=2.1, G2 37-50% PRS=1.6 y G3 51-78% PRS=1.9), sin embargo, no se encontraron diferencias entre estas categorías ($p=0.303$). Interesantemente, al analizar los individuos con mayor PRS (percentil 90), el componente ancestral amerindio fue mayor que el europeo ($51.8\% \pm 7.1\%$ vs $37.5\% \pm 8.3\%$).

Conclusión(es): El componente ancestral no se correlacionó con el valor del PRS en la muestra de estudio. Sin embargo, es necesario incluir grupos étnicos cuyos componentes puedan esclarecer la contribución de las variantes genéticas en este tipo de modelos.

EVALUACIÓN DEL RIESGO POLIGÉNICO Y COMPONENTES BIOLÓGICO-AMBIENTALES ASOCIADOS AL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN MEXICANA

González-Galarza, F¹; Prone-Olazabal, D¹; Rojas-García, K¹; Prieto-Hinojosa, A¹; Arellano-Pérez Vertti, R¹; Argüello-Astorga, R^{1,2}.

1. Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila.

2. Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón, Coahuila

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es una condición patológica en la que la presencia interrelacionada de ciertos desórdenes tales como la obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemias y resistencia a la insulina incrementan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, diabetes y otras complicaciones derivadas. La etiología del SM es compleja en la cual se distinguen diversas determinantes genéticas, principalmente varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en diversos genes, además de otros factores que son modificados principalmente por el ambiente como la dieta, composición corporal, estilo de vida, etc. El cálculo de riesgo poligénico (PRS) y la estratificación por componente ancestral es una estrategia documentada que podría mejorar la predicción de la enfermedad y trasladar su aplicación en población mexicana.

OBJETIVO

Evaluar diferentes modelos de predicción de riesgo poligénico asociados al síndrome metabólico en población mexicana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron 385 individuos mexicanos mestizos pertenecientes a 16 municipios de la región de la Comarca Lagunera. Para el cálculo del PRS se utilizó información proveniente de GWAS descritos en la literatura.

$$PRS = (\beta_1 * SNP_1 + \beta_2 * SNP_2 + \dots + \beta_{91} * SNP_{91}) / \sum \beta$$

La genotipificación se realizó mediante los microarreglos Illumina customized (IC) y Precision Medicine Research Array (PMRA), y secuenciación de nueva generación mediante DNBseq Low-Pass (LP).

La estratificación por componente ancestral se realizó mediante inferencia de ancestría local incluyendo 5 grupos étnicos de referencia (nativo americano: amr; europeo: eur; africano: afr; asiático del este: eas y asiático del sur: sas).

RESULTADOS

La mayor cobertura de SNPs asociados a SM correspondió a LP (90%), seguido del PMRA (21%) e IC (18%) (Tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lind L. Genome-Wide Association Study of the Metabolic Syndrome in UK Biobank 2019; 10:505-511.
2. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nature Reviews Endocrinology 2019;15:288-98.
3. Loos, R.J.F. and A. Janssens. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. Cell Metab. 2017. 25(3): p. 535-543.
4. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature 2015;518:197-206.
5. Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. Nature Communications 2019;10:3328.
6. Khara AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. Cell 2019;177:587-96.e9.

Utilizando la plataforma LP, se calculó el PRS clasificando a los participantes en riesgo bajo, moderado y alto mediante percentiles (Figura 1). No se observó correlación entre el PRS y el componente étnico-ancestral (amr p=0.7836; eur p=0.7957; afr p=0.6243; eas p=0.3021 y sas p=0.516) (Figura 2). Adicionalmente, los individuos se estratificaron por terciles en base a su componente amerindio (G1 1-36% PRS=2.1, G2 37-50% PRS=1.6 y G3 51-78% PRS=1.9), sin embargo, no se encontraron diferencias entre estas categorías (p=0.303). Interesantemente, al analizar los individuos con mayor PRS (percentil 90), el componente ancestral amerindio fue mayor que el europeo (51.8%±7.1% vs 37.5%±8.3%) (Figura 3).

Tabla 1. Cobertura de SNPs por plataforma.

Plataforma	Modelo 1 (91 SNPs)
Affymetrix PMRA (n=232)	21% (19/91)
DNBseq Low-Pass (n=60)	90% (82/91)
Illumina customized (n=93)	18% (16/91)

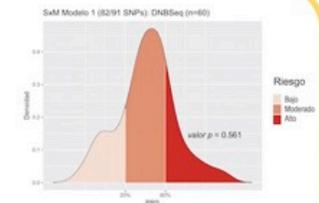


Figura 1. Distribución de densidad del PRS.

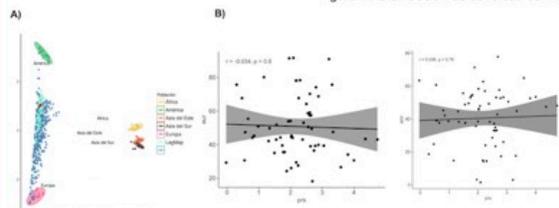


Figura 2. Estratificación de la población de estudio. A) Composición ancestral en base al método de ancestría local. B) Análisis de regresión para la evaluación del PRS y dos componentes étnicos (eur=europeo, amr=amerindio).

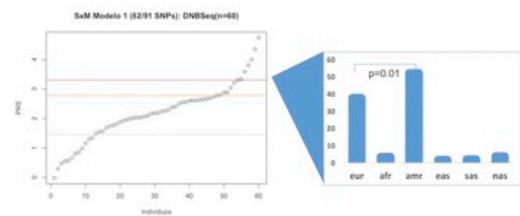


Figura 3. Distribución acumulada de PRS.

CONCLUSIÓN

El componente ancestral no se correlacionó con el valor del PRS en la muestra de estudio. Sin embargo, es necesario incluir grupos étnicos cuyos componentes puedan esclarecer la contribución de las variantes genéticas en este tipo de modelos.

GEC-04 SNPs en el gen LHCGR y su asociación con el síndrome de ovario poliquístico en una muestra de mujeres colombianas

Maria Camila Alarcón Granados, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia | Atilio Ferrebúz Cardozo, Universidad de Boyacá | Harold Moreno Ortiz, InVitro Colombia | Clara Inés Esteban Pérez, InVitro Colombia | Gloria Eugenia Camargo Villalba, Universidad de Boyacá | Maribel Forero Castro, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia | maria.alarcon02@uptc.edu.co

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino-metabólico más prevalente en mujeres a nivel mundial (6-10%). El gen LHCGR se ha identificado como candidato de riesgo y modulador de la fisiopatología del SOP. No obstante, los resultados son diferentes entre grupos poblacionales puesto que el comportamiento de las variantes se ve influenciado por el origen étnico.

Objetivo(s): Evaluar la asociación entre 5 SNPs (rs13405728, rs7371084, rs4953616, rs2293275 y rs6732721) del gen LHCGR y el SOP en una muestra de mujeres colombianas.

Material(es) y Método(s): Fueron incluidas 49 mujeres con SOP y 49 mujeres sanas. Se evaluaron las distribuciones de las frecuencias genotípicas y alélicas entre grupos. Se identificaron asociaciones entre los rasgos fenotípicos del SOP y las variantes a través de un análisis de asociación genotipo-fenotipo. La discriminación alélica fue realizada por medio del sistema iPLEX y MassARRAY (Agena Bioscience).

Resultado(s): Usando el modelo dominante de herencia, se identificó que el genotipo TC+TT en rs2293275 se asoció con ciclos menstruales más cortos ($p=0.026$) y con un incremento en los niveles de DHEAS ($p=0.047$) y androstenediona ($p=0.045$). El genotipo CT+CC en rs6732721 se asoció con un menor número de folículos ($p=0.038$). Mujeres con genotipos GA+GG en rs13405728 y CT+CC en rs6732721, presentaron los niveles más bajos de LH ($p=0.013$; $p=0.04$, respectivamente). Los niveles de glucosa pre fueron mayores en mujeres con los genotipos GA+GG en rs13405728 y CT+CC en rs6732721 ($p=0.028$; $p=0.017$, respectivamente). Las variantes en LHCGR no se asociaron con un aumento del riesgo al SOP ($p>0.05$).

Conclusión(es): SNPs en LHCGR se asociaron con una disminución en la duración del ciclo menstrual, número de folículos, niveles de LH, y con un aumento en los niveles de DHEAS, androstenediona y glucosa pre. Estos resultados aumentan el conocimiento sobre la genética del SOP, y su papel en la fisiopatología del síndrome en población colombiana.

SNPs EN EL GEN *LHCGR* Y SU ASOCIACIÓN CON EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN UNA MUESTRA DE MUJERES COLOMBIANAS

Maria Camila Alarcón Granados¹; Atilio Ferrebúz Cardozo²; Harold Moreno Ortiz³; Clara Inés Esteban Pérez³; Gloria Eugenia Camargo Villalba²; Maribel Forero Castro¹

¹Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia
²Universidad de Boyacá
³InVitro Colombia

GEC-04

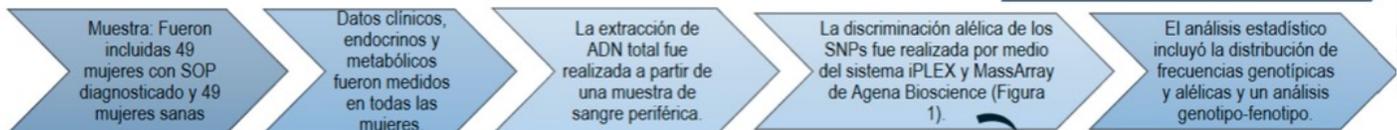


INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino-metabólico más prevalente en mujeres a nivel mundial (6-10%) (1). Gracias a la realización de estudios de asociación del genoma completo (GWAS), el gen *LHCGR* ha sido identificado como candidato de riesgo, y modulador de la fisiopatología del SOP (2). No obstante, los resultados son diferentes entre grupos poblacionales puesto que el comportamiento de las variantes se ve influenciado por el origen étnico (3).

❖ **Objetivo:** Evaluar la asociación entre 5 SNPs (rs13405728, rs7371084, rs4953616, rs2293275 y rs6732721) del gen *LHCGR* y el SOP en una muestra de mujeres colombianas.

MATERIALES Y MÉTODOS



RESULTADOS

* No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los genotipos entre casos y controles ($p > 0.05$). Por lo anterior no se reporta susceptibilidad de los SNPs al SOP en la muestra estudiada.

* Usando el modelo dominante de herencia en el análisis genotipo-fenotipo, se encontraron asociaciones con rasgos clínicos, endocrinos y metabólicos en las mujeres con SOP (Tabla 1).



Figura 1. Flujo de trabajo de genotipado iPLEX en el sistema MassARRAY.

Tabla 1. Asociaciones identificadas en el modelo de herencia dominante entre rs2293275, rs6732721 y rs13405728 del gen *LHCGR* y parámetros endocrino-metabólicos en mujeres colombianas con SOP.

Variante	Parámetro clínico, endocrino o metabólico	Genotipo		P-value
		CC	TC+TT	
rs2293275	Duración del ciclo menstrual (días)	35 (30-60)	31 (28-34)	0,026*
	DHEAS (ug/dL)	132,85 ±49,21	169,58 ± 69,19	0,047**
	Androstenediona (ng/ml)	1,3 ± 0,45	1,65 ± 0,64	0,045**
rs6732721	Número de folículos antrales	30 (23,75-35,25)	24 (16,5-27,5)	0,038*
	LH (mUI/ml)	7,15 (4,74-11,45)	5,4 (2,36-5,9)	0,04*
	Glucosa pre (mg/dL)	82,27 ±8,46	89,2 ± 6,86	0,017**
rs13405728	LH (mUI/ml)	7,15 (4,79-11,47)	5 (1,98-5,56)	0,013*
	Fasting blood glucose (mg/dL)	82,56 ± 8,44	89,46 ± 7,03	0,028**
		AA	GA+GG	

Abreviaciones: DHEAS: Dehidroepiandrosterona; LH: Hormona Luteinizante.
 *Prueba U de Mann-Whitney (variables no continuas). Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil).
 **Prueba t de Student (variables continuas). Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

CONCLUSIÓN

SNPs en *LHCGR* se asociaron con una disminución en la duración del ciclo menstrual, número de folículos, niveles de LH, y con un aumento en los niveles de DHEAS, androstenediona y glucosa pre. Estos resultados aumentan el conocimiento sobre la genética del SOP, y su papel en la fisiopatología del síndrome en población colombiana.

AGRADECIMIENTOS



REFERENCIAS

- (1) El-Shal, Amal S., et al. "Association between genes encoding components of the Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor pathway and polycystic ovary syndrome in Egyptian women." *JUBMB life* 68.1 (2016): 23-36.
- (2) Hiam, Danielle, et al. "The genetics of polycystic ovary syndrome: an overview of candidate gene systematic reviews and genome-wide association studies." *Journal of clinical medicine* 8.10 (2019): 1606.
- (3) Douma, Z., et al. "Portability Of Gwas Results Between Ethnic Populations: Genetic Markers For Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) In Mediterranean Area." *Acta Endocrinologica (Bucharest)* 15.3 (2019): 364.

GEM-01

Abordaje clínico y diagnóstico del síndrome de MIDAS/MLS: Primer reporte mexicano

Gilda Garza Mayén, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Sinuhé Reyes Ruvalcaba, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Verónica Ulloa, Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría | Emiy Yokoyama, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Victoria Del Castillo, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Camilo Villarroel, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | gildagarza.m@gmail.com

Introducción: El síndrome de MIDAS/MLS (Microftalmia, aplasia dérmica y esclerocórnea/microftalmia con defectos lineares en piel) tiene una herencia dominante ligada al X y fue descrito por Al-Gazali en 1990. Se han reportado ~65 casos. El diagnóstico es confirmado en >90% de los casos por estudio citogenético debido a que la etiología más frecuente es una deleción terminal en Xp22.

Objetivo(s): Reportar el primer caso mexicano de síndrome de MIDAS/MLS por una deleción terminal en Xp22.1.

Material(es) y Método(s): A) Revisión del abordaje clínico y citogenético de la paciente B) Revisión de la literatura.

Resultado(s): Femenino de 6 años, padres sanos y no consanguíneos. Gesta 1, cursó con oligohidramnios y retraso del crecimiento intrauterino. Cesárea a las 38sdg con peso 1,620gr (z -3.76) y talla 40cm (z -3.54). Egresó con diagnóstico de hemangioma facial, foramen oval permeable y opacidad corneal. A los 2 meses de edad por diagnóstico agregado de catarata congénita, se descartó TORCH. Se detectó además microftalmia con disgenesia del segmento anterior bilateral, esclerocórnea e hipoacusia, por lo que Oftalmología propuso diagnóstico de Axenfeld-Rieger. A los 3 años de edad el probable hemangioma facial se hiperpigmentó y Dermatología propuso Incontinencia Pigmenti. A los 4 años 5 meses inició abordaje por Genética. No se consideró compatible con las entidades propuestas y se solicitó estudio de cariotipo: 46,X,del(X)(p22.1) [15] 500-550 BG confirmatorio de MIDAS/MLS. Se determinó de novo por cariotipo de ambos padres sin alteraciones. Actualmente la paciente cumple con dos criterios mayores y cuatro criterios menores de esta entidad. En la región deletada se encuentra el gen HCCS, reportado como causal. Existe heterogeneidad fenotípica en los casos previamente reportados y no existen correlaciones genotipo-fenotipo.

Conclusión(es): El Síndrome de MIDAS/MLS está presente en nuestra población y seguramente subdiagnosticado. Se debe considerar como diferencial con otras entidades que presentan disgenesia del segmento anterior o hiperpigmentación cutánea.

GEM-01



ABORDAJE CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE MIDAS/MLS: PRIMER REPORTE MEXICANO

Garza-Mayén Gilda¹, Reyes-Ruvalcaba Sinuhé¹, Ulloa Verónica², Yokoyama Emiy¹, Del-Castillo Victoria¹, Villarreal Camilo¹.

1. Departamento de Genética Humana, INP 2. Laboratorio de Genética y Cáncer, INP.
gildagarza.m@gmail.com ; camiloelv@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de MIDAS/MLS (Microftalmía, aplasia dérmica y esclerocórnea/microftalmía con defectos lineares en piel) tiene una herencia dominante ligada al X y fue descrito por Al-Gazali en 1990. Se han reportado ~70 casos. La causa en el >90% de los casos es por variantes en el número de copias (CNVs) que involucren el gen *HCCS* localizado en Xp22.1.

OBJETIVO

Reportar el primer caso mexicano de síndrome de MIDAS/MLS por una delección terminal en Xp22.1.

MÉTODOS

A) Revisión del abordaje clínico y citogenético de la paciente (consentimiento informado).
B) Revisión de la literatura.

RESULTADOS

Femenino de 6 años, padres sanos de 19 y 23 años, originarios de Guerrero, no consanguíneos. Producto de la gesta 1 de 2 (Figura 1), cursó con oligohidramnios y retraso del crecimiento intrauterino. Cesárea a las 38sdg con peso 1,620gr (z -3.76) y talla 40cm (z -3.54). Egresó con diagnóstico de hemangioma facial, foramen oval permeable y opacidad corneal. Antecedente de retraso global del neurodesarrollo. A los 2 meses de edad por diagnóstico agregado de catarata congénita, se descartó TORCH. Se detectó además microftalmía con disgenesia del segmento anterior bilateral, esclerocórnea e hipoacusia, por lo que Oftalmología propuso diagnóstico de Axenfeld-Rieger. A los 3 años de edad el probable hemangioma facial se hiperpigmentó y Dermatología propuso Incontinencia Pigmenti. A los 4 años 5 meses inició abordaje por Genética. No se consideró compatible con las entidades propuestas y se solicitó estudio de cariotipo con resultado 46,X,del(X)(p22.1)[15] 500-550 BG (Figura 2) confirmatorio de síndrome de MIDAS/MLS. Actualmente la paciente cumple con dos criterios mayores y diez criterios menores de esta entidad (Tabla 1), tiene un fenotipo característico (Figura 3) y peso 13kg (z -3.6), talla 98cm (z -3.6), PC 46.5cm (z -3.0) y recuperó con rehabilitación los hitos del desarrollo acudiendo en lero de primaria con apoyo escolar y visual.

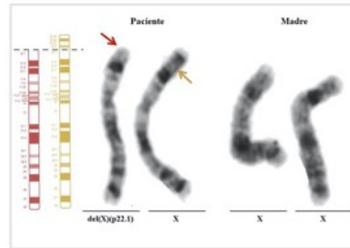


Figura 2. Cromosoma X en la paciente con del(X)(p22.1) Cromosomas X de Cariotipo por Bandas G del propositus y de la madre y comparación con ideograma que representa una resolución aproximada de 550 bandas (ISCN 2016) donde se observa la delección en Xp22.1 en la paciente.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de pacientes con Síndrome de MIDAS/MLS

	%	Paciente
Criterios Mayores		
Microftalmía/Anoftalmía	81	+
Alteraciones lineares en piel	76	+
Hallazgos histológicos cutáneos (aplasia dérmica eritematosa)	70	N/A
Criterios Menores		
1) Alteraciones oculares		
- Esclerocórnea		+
- Quistes orbitarios		+
- Microcórnea		+
- Hendiduras palpebrales		+
- Leucoma corneal		+
- Adhesión iridocorneal	46-54	+
- Glaucoma congénito		+
- Aniridia		+
- Cataratas		+
- Embriotización posterior		+
- Opacidad vítrea		+
- Hiperpigmentación EPR		+
2) Involucro del SNC		
- Agnesia cuerpo calloso		-
- Anencefalia		-
- Microcefalia	46	+
- Hidrocefalia		+
- RGND/DI		+
- Convulsiones		+
3) Alteraciones cardíacas		
- Cardiopatía congénita	40	-
Otros hallazgos		
- Talla baja	42-44	+
- Malformaciones genitourinarias	21-25	+
- Hipoacusia	7	+
- Distrofia ungüal	5	-

Modificado de Morley M, 2018¹ y Thompson AC, 2018²
EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina; SNC: Sistema Nervioso Central; RGND: Retraso Global del Neurodesarrollo; DI: Discapacidad Intelectual; SNC: No Aplica.

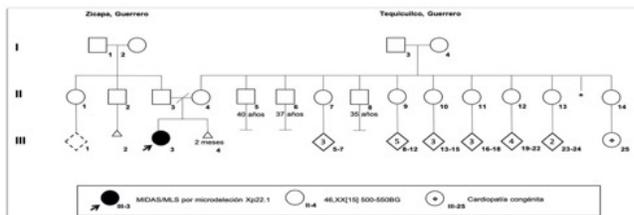


Figura 1. Genealogía del caso. Se observa caso aparentemente de novo.

DISCUSIÓN

Presentamos la primera descripción de una paciente mexicana con Síndrome de MIDAS/MLS; en este caso por una delección en Xp22.1. Aunque este es el mecanismo más frecuentemente reportado, las delecciones >5Mb que puedan ser visibles por cariotipo por bandas G, no son las más frecuentes.

En la región deletada es de aproximadamente 17Mb (UCSC Genome Browser GRCh37/hg19) se encuentran al menos 166 genes (ClinGen), de los cuales 12 tienen evidencia de patogénicidad cuando existe haploinsuficiencia, dentro de los cuales se encuentra el gen *HCCS* (X:11129421-11141198) que se considera en este caso causal del fenotipo ya que otros genes previamente reportados también como responsables del fenotipo como *NDUFB11* (Xp11.3) y *COX7B* (Xq21.1) se encuentran lejos del punto de ruptura de la delección.

Existe amplia heterogeneidad fenotípica en los casos previamente reportados en la literatura,³ sin embargo este se considera un caso severo predominantemente con involucro ocular. Otros casos con delecciones <200Kb causan las mismas alteraciones pero dentro de un espectro más leve.⁴ Sin embargo ya se ha reportado que SNVs en *HCCS* causan fenotipos con microftalmía bilateral y esclerocórnea severa.⁵ Algunos datos como microcefalia y RGND sólo se han reportado en pacientes con delecciones, sin embargo hasta la fecha no se han determinado correlaciones genotipo-fenotipo con claridad, aunque se sabe que la inactivación sesgada del X juega un papel importante en estos casos.³



Figura 3. Fenotipo clínico de paciente con Síndrome de MIDAS/MLS

Fotos clínicas de paciente de 6 años de edad donde se observa (A) microftalmía, leucoma corneal y (B) alteraciones lineales en piel hiperpigmentadas que siguen las líneas de Blaschko en hemisferia derecha y cuello.

CONCLUSIONES

- Reportamos al primer caso mexicano con diagnóstico de Síndrome de MIDAS/MLS.
- Es probable que esta entidad se encuentre subdiagnosticada por su baja frecuencia y poca sobrevida.
- Se debe considerar como diagnóstico diferencial con otras entidades que presentan disgenesia del segmento anterior y/o alteración en la pigmentación cutánea que sigue las líneas de Blaschko o aplasia dérmica, especialmente cuando es localizada en cuello y cara.
- En este caso un estudio de microarreglo ayudaría a delimitar el punto de ruptura, los genes involucrados y en un futuro encontrar posibles correlaciones genotipo-fenotipo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Morley M, et al. *GenReviews* University of Washington, Seattle; 2018.
- (2) Thompson AC, et al. *Journal of Glaucoma* 2018.
- (3) Van Rabden VA, et al. *Ophthalm Journal of Rare Diseases* 2014;9:53
- (4) Vargish S, et al. *Molecular Vision* 2013;19:311-318.
- (5) Wangfeng J, et al. *Mol Vis* 2007;13:1475-82.

GEM-02 Aciduria Glutárica tipo 1. Descripción del primer caso en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Ricardo Paul Rodríguez De la Rosa, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Flavio de Jesús Flores Cruz, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Aline Pérez Toledo, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Susana Isabel Márquez Arenas, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Prisma Yufani López Robledo, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | tanner_66@hotmail.com

Introducción: La aciduria glutárica tipo 1 (GA1;OMIM#231670) es una alteración neurometabólica, ocasionada por mutaciones en el gen de la glutaril CoA deshidrogenasa (GCDH), que conlleva a la acumulación de los ácidos glutárico, 3-hidroxiglutárico, glucónico y glutarilcarnitina. Tiene una frecuencia de 1:110,000 recién nacidos vivos, tiene un espectro de presentación clínica desde forma infantil (macrocefalia, crisis encefalopáticas entre los 6 y 36 meses) y tardía (epilepsia y distonía o parkinsonismo rígido acinético). El tratamiento consiste en restringir lisina, triptófano y suplementación con carnitina.

Objetivo(s): El objetivo del trabajo es presentar el primer caso de aciduria glutárica tipo 1 de presentación tardía en el HRAE Ciudad Salud.

Material(es) y Método(s): Masculino de 33 años, producto de la gesta 2/6, pareja endogámica, no control prenatal, no asfixia perinatal, desarrollo psicomotor normal, escolaridad 2° de primaria. PA: Inició a los 9 años con crisis focales, después crisis tónico clónicas generalizadas, control regular hasta el 2018, presenta descontrol, agresividad heterodirigida, pérdida de deambulación, referido al Hospital, manejado por Neurología y valorado por Genética, donde se sospechó en error innato del metabolismo. EF: macrocefalia, tercios faciales asimétricos, cardiopulmonar y abdomen normal, neurológico: Alerta, no centra ni mantiene atención, no emite lenguaje. Nervios de cráneo normales, Motor: tono aumentado en las 4 extremidades, moviliza 4 extremidades, REMS: ++/++++, respuesta plantar flexora bilateral, marcha atáxica asistida. Movimientos anormales: Distonía.

Resultado(s): Ácidos orgánicos elevación de: 2-Oxoglutárico: 39, glutárico: 38, 2-Hidroxiglutárico: 10. Gasometría arterial con alcalosis respiratoria crónica, amonio: 109, perfil de acilcarnitinas normales, pruebas de función hepática normales. IRM de encéfalo: Atrofia cerebelosa, encefalomalacia temporal derecha, quiste temporal derecho 9.00 x 8.4mm. VCN: Polineuropatía mixta, sensitivo motora, del tipo degeneración axonal más desmielinización segmentaria, de predominio axonal, moderada que afecta las 4 extremidades.

Conclusión(es): El presente trabajo demuestra la importancia del diagnóstico y manejo oportuno de los errores innatos del metabolismo de presentación tardía.



Aciduria Glutárica tipo 1. Descripción del primer caso en el Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud"

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano, Ricardo Paul Rodríguez De la Rosa, Flavio de Jesús Flores Cruz, Aline Pérez Toledo, Susana Isabel Márquez Arenas, Prisma Yufani López Robledo.

Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud".

tanner_66@hotmail.com

Palabras clave: aciduria glutárica tipo 1, distonía, epilepsia

Introducción. La aciduria glutárica tipo 1 (GA1;OMIM#231670) es una alteración neurometabólica, ocasionada por mutaciones en el gen de la glutaril CoA deshidrogenasa (*GCDH*), que conlleva a la acumulación de los ácidos glutárico, 3-hidroxi-glutárico, glucónico y glutarilcarnitina. Tiene una frecuencia de 1:110,000 recién nacidos vivos y clínicamente se puede manifestar como macrocefalia al nacimiento, crisis encefalopáticas entre los 6 y 36 meses, epilepsia y distonía o parkinsonismo rígido acinético. El tratamiento consiste en restringir lisina, triptófano y suplementación con carnitina.^{1,2}

Objetivo. El objetivo del trabajo es presentar el primer caso de aciduria glutárica tipo 1 de presentación tardía en el Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud".

Resultados. Ácidos orgánicos con elevación de: 2-Oxoglutárico:39, glutárico: 38, 2-Hidroxi-glutárico:10. Gasometría arterial con alcalosis respiratoria crónica, amonio: 109, perfil de acilcarnitinas normales, pruebas de función hepática en rangos normales. IRM de encéfalo: Atrofia cerebelosa, encefalomalacia temporal derecha, quiste temporal derecho 9.00 x 8.4mm (Fig.2,3,4). VCN: Polineuropatía mixta, sensitivo motora, del tipo degeneración axonal más desmielinización segmentaria, de predominio axonal, moderada que afecta las 4 extremidades.

Con base en lo anterior se diagnosticó como aciduria glutárica tipo 1 y se inició manejo nutricional con restricción de lisina y baja en triptófano, L-carnitina: 2880mg al día, presenta disminución crisis convulsivas, mejoría de la distonía, logra caminar sin apoyo más pasos.

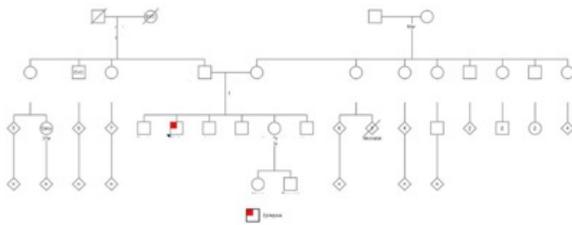


Figura 1. Árbol genealógico del propositus

Material y métodos. Masculino de 33 años, producto de la gesta 2/6, pareja endogámica (Fig.1), no control prenatal, obtenido a término, no asfisia perinatal, desarrollo psicomotor normal, escolaridad 2° de primaria. APP: Traumatismo craneoencefálico leve de repetición por crisis convulsivas. PA: Inició a los 9 años con crisis focales, 3 meses después crisis tónico clónicas generalizadas, diagnosticado con epilepsia tratado con carbamazepina hasta los 14 años, que presentó descontrol de crisis, se cambió a fenitoína que tomo hasta diciembre del 2018, presenta descontrol de crisis, agresividad heterodirigida, pérdida de la capacidad de deambulación, referido al Hospital de Alta Especialidad, manejado por Neurología y valorado por Genética donde se sospechó en error innato del metabolismo. EF: macrocefalia, tercios faciales asimétricos, cardiopulmonar y abdomen normal, neurológico: Alerta, dirige, pero no centra ni mantiene atención, no emite lenguaje. Nervios de Cráneo: FO normal bilateral, adecuada respuesta pupilar a la luz. III, IV y VI. Movimientos oculares conservados IX, X y XII. Reflejo nauseoso presente, úvula central. Motor: tono aumentado en las 4 extremidades, trofismo conservado, moviliza 4 extremidades, REMS: ++/++++ global, respuesta plantar flexora bilateral, logra marcha atáxica asistida. Movimientos anormales: Distonía de predominio en miembros superiores.

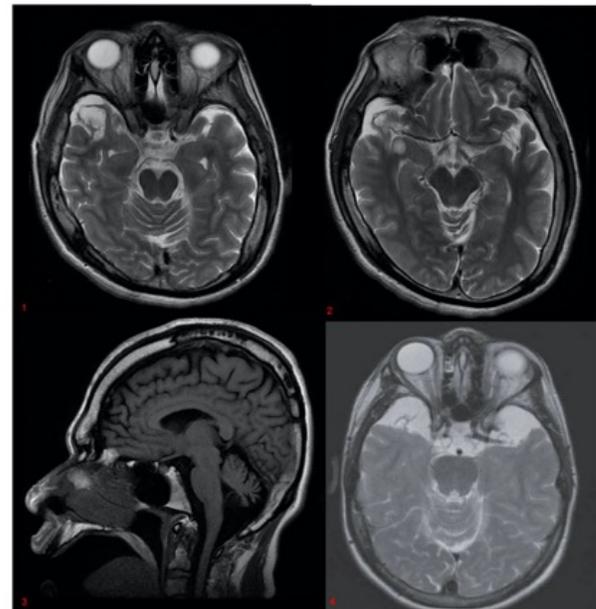


Figura 2. IRM de encéfalo T2 axial con encefalomalacia temporal derecha.

Figura 3. IRM de encéfalo T2 axial con presencia de quiste temporal derecho de 9.00 x 8.4mm.

Figura 4. IRM de encéfalo T1 sagital con presencia de atrofia cortico-subcortical y atrofia cerebelosa.

Figura 5. IRM de encéfalo T2 axial de referencia de paciente con aciduria glutárica tipo 1 donde se observa atrofia temporal bilateral y simétrica con espacios subdurales ensanchados, en el lado derecho puede identificarse una estructura vascular que atraviesa la fosa craneal media.³

Conclusiones. El presente trabajo demuestra la importancia de sospechar en los errores innatos del metabolismo de presentación tardía, para el diagnóstico y tratamiento oportuno, así como el asesoramiento genético.

Bibliografía.

1. Campos F, Chacón O, Contreras S, Cruz M, Medina C, Moreno C, et al. 2019. MGM reports.
2. McClelland V, Bakalnova D, Hendriks C, Singh R. 2008. DMCN.
3. De Luis E, Larrache J, García R, Narbona J, Zubieta J. 2007. REV MED UNIV NAVARRA.

Análisis clínico y citogenético molecular de dos desórdenes genómicos GEM- recurrentes por microdelección del cromosoma 17: 17p12-PMP22 y 17q21.31-KANSL1, en hermanos, segregando de forma independiente en una misma familia

Yessica López Flores, Hospital General de México | Esther Lieberman Hernández, Instituto Nacional de Pediatría | Carlos Alberto Venegas Vega, Hospital General de México | yess_lo@outlook.com

Introducción: Los Desórdenes Genómicos (DG) son un grupo de enfermedades ocasionadas por la pérdida o ganancia de material genético, presentándose con puntos de ruptura recurrentes o no recurrentes. A la fecha, no existen reportes en la literatura de la ocurrencia de dos diferentes DG en una misma familia.

Objetivo(s): Describir las características clínicas y genómicas de dos hermanos con diferentes DG recurrentes por microdelección (M-Del) en el cromosoma 17, caracterizados mediante microarreglos cromosómicos (MAC).

Material(es) y Método(s): El caso índice es un masculino de 13 años de edad enviado a nuestro servicio por presentar hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual y dismorfias faciales múltiples, con cariotipo bandas GTG normal. Se solicitó MAC CytoScan Optima®. Posteriormente se solicitó MAC a ambos padres e hijo mayor.

Resultado(s): El MAC en el propositus reveló: arr[GRCh37]17q21.31(43725211-44212310)x1dn detectándose una M-Del de 487kb en 17q21.31 de novo; que incluye el gen KANSL1 diagnosticándose Síndrome Koolen-De-Vries. El MAC en la madre de 39 años y en hijo mayor de 19 años de edad, revelaron: arr[GRCh37]17p12(14114279-15475087)x1 por lo que mostraron una M-Del en 17p12 de 1.37Mb que incluye al gen PMP22 relacionada con Neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión (NHPP). De manera retrospectiva, detectamos que la madre presenta debilidad muscular peroneal, recurrente y transitoria; aunque su hijo cursa asintomático. Se realizaron estudios electrofisiológicos que mostraron en la madre un decremento en las velocidades de conducción nerviosa; aunque en su hijo fueron normales. Por lo que diagnosticamos NHPP en ambos, si bien su hijo está actualmente asintomático; esto podría ser explicado por penetrancia dependiente de la edad

Conclusión(es): A nuestro conocimiento este es el primer reporte en la literatura que muestra la presencia de dos DG recurrentes por M-Del del cromosoma 17:17p12-PMP22 y 17q21.31-KANSL1 en hermanos, segregando de forma independiente en una misma familia.



DR. EDUARDO LICEAGA

ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO MOLECULAR DE DOS DESORDENES GENÓMICOS RECURRENTE POR MICRODELECIÓN DEL CROMOSOMA 17: 17p12-PMP22 Y 17q21.31-KANSL1, EN HERMANOS, SEGREGANDO DE FORMA INDEPENDIENTE EN UNA MISMA FAMILIA.

López-Flores Yessica ¹, Liberman Esther ², Venegas-Vega Carlos Alberto ¹⁻³

¹ Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, ² Servicio de Genética Instituto Nacional de Pediatría ³ Facultad de Medicina, UNAM. yess_lo@outlook.com, cavene@yahoo.com



INTRODUCCIÓN

Los Desórdenes Genómicos (DG) son un grupo de enfermedades ocasionadas por la pérdida o ganancia de material genético, presentándose con puntos de ruptura recurrentes o no recurrentes. A la fecha, no existen reportes en la literatura de la ocurrencia de dos diferentes DG en una misma familia.

Ante este hallazgo se realiza el MAC en el hijo de 19 años, el cual reportó el mismo resultado que en la madre.

De manera retrospectiva, detectamos que la madre presenta debilidad muscular peroneal, recurrente y transitoria; aunque su hijo cursa asintomático.

Se realizaron estudios electrofisiológicos que mostraron en la madre un decremento en las velocidades de conducción nerviosa; aunque en su hijo fueron normales. Por lo que diagnosticamos Neuropatía Hereditaria con riesgo de parálisis por presión (NHPP) en ambos, si bien su hijo está actualmente asintomático; esto podría ser explicado por penetrancia dependiente de la edad.



OBJETIVOS

Describir las características clínicas y genómicas de dos hermanos con diferentes DG recurrentes por microdelección (M-Del) en el cromosoma 17, caracterizados mediante microarreglos cromosómicos (MAC).



PACIENTES Y MÉTODOS

El caso índice (III 2) (Fig.1) es un masculino de 13 años de edad enviado a nuestro servicio por presentar hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual y dismorfias faciales múltiples (Fig.2), con cariotipo bandas GTG normal.

Se solicitó MAC CytoScan Optima®

Posteriormente se solicitó MAC a la madre e hijo mayor.



Figura 3 Microarreglo tipo Affymetrix, Cytoscan Optima.

La imagen superior (a) corresponde al Copy Number State del caso índice (III-2), la cual muestra una delección en el brazo largo del cromosoma 17 en la banda q21.31, donde se encuentra el gen KANSL1, responsable del Sx KdeV.

La imagen en la parte media (b) corresponde al Copy Number State de la madre (II-4) y la imagen inferior (c) del hermano mayor (III-1), que muestran delección en el brazo corto del cromosoma 17 en la banda p12, donde se encuentra el gen PMP22, responsable de la HNPP.

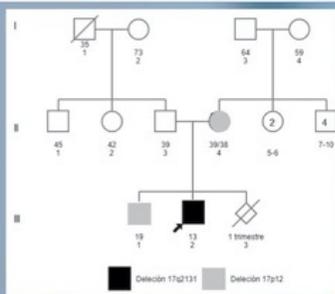


Figura 1. Árbol genealógico



Figura 2. Paciente masculino de 13 años de edad (III 2).

Se obtuvo carta de consentimiento informado de los padres del paciente para la presentación de caso



RESULTADOS

El MAC en el propósito reveló: $arr[GRCh37]17q21.31(43725211-44212310)x1$ detectándose una M-Del de **487kb** en 17q21.31 *de novo*; que incluye el gen *KANSL1* diagnosticándose Síndrome Koolen-De-Vries. Se realiza el MAC a la madre de 39 años reportando: $arr[GRCh37]17p12(14114279-15475087)x1$ por lo que mostró una M-Del en 17p12 de **1.37Mb** que incluye al gen *PMP22* relacionada con Neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión (NHPP).



CONCLUSIONES

Aunque estos dos desórdenes genómicos recurrentes en el cromosoma 17 comparten la característica de estar causados por el mecanismo de NAHR; mediada por LCR, no se han reportado estos dos DG segregando independientemente en una misma familia, especialmente en hermanos como es el caso de este trabajo.

La presencia de dos DG recurrentes en el cromosoma 17 es inusual, por lo que se requiere más investigaciones con el fin de establecer si son eventos al azar o si está relacionada la co-ocurrencia de ambos en esta familia.

Agradecimientos: Agradecemos a los miembros de esta familia que amablemente aceptaron participar en este estudio.

Bibliografía: Koolen, DA., Sharp, AJ., Hurst, JA. et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Med Genet.* 2008 Noviembre; 45(11): p. 710-20.

Koolen DA, Pfundt R, Linda K, Beunders G, Veenstra-Knol HE, Conta JH. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a KANSL1 sequence variant. *Eur J Hum Genet.* 2016 Mayo; 24(5): p. 652-9.

Wattila MM, Balarabe SA. Molecular and clinical features of inherited neuropathies due to PMP22 duplication. *Journal Of The Neurological Sciences.* 2015 Mayo; 355(1-2): p. 18-24.

GEM-05 Análisis de polimorfismos en el gen ESR1 y su asociación con osteoporosis y fractura de cadera en mujeres mestizas mexicanas

Grecia Yazmín Palma Cordero, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, Instituto Politécnico Nacional -ENCB | María Davidnia García Rojas, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, Universidad Autónoma del Estado de Morelos | Ollin Celeste Martínez Ramírez, Universidad Autónoma del Estado de Morelos - Facultad de Nutrición. | Elba Reyes Maldonado, Instituto Politécnico Nacional- Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. | Margarita Valdés Flores, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | Rafael Velázquez Cruz, Instituto Nacional de Medicina Genómica | Leonora Casas Avila, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | palma.greece@gmail.com

Introducción: La osteoporosis es el desorden esquelético de mayor prevalencia en el mundo, caracterizado por reducción de la densidad mineral ósea y alteración de la microarquitectura del hueso, predisponiendo a fracturas. Los estrógenos, a través de sus receptores, favorecen la formación ósea; esto cobra relevancia en las mujeres posmenopáusicas por la pérdida del efecto protector estrogénico. La asociación de polimorfismos (SNPs) del gen del receptor de estrógenos alfa (ESR1) con osteoporosis y fractura ha sido inconsistente en diferentes estudios y varía entre razas.

Objetivo(s): Determinar la asociación de 3 polimorfismos del gen ESR1: rs3020331, rs851982 y rs4870044 , con fractura de cadera y osteoporosis, en una muestra de mujeres mexicanas.

Material(es) y Método(s): En una muestra de 300 mujeres mexicanas, divididas en tres grupos: control, fractura de cadera y osteoporosis, se analizaron 3 polimorfismos del ESR1 por PCR en tiempo real, con sondas TaqMan. El equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), la comparación de frecuencias genotípicas y la comparación de las variables clínicas, por la prueba de Ji cuadrada (X^2) y mediante un modelo lineal general (ANOVA). Las posibles asociaciones entre algún genotipo y la variable de respuesta con SNPStats (Institut Català d'Oncologia). Los datos se ajustaron por edad e índice de masa corporal (IMC). El riesgo se estimó calculando la razón de momios (OR, IC de 95%). Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

Resultado(s): Los tres SNP's analizados se encontraron en EHW ($p > 0.05$). El rs3020331 se asoció con protección para fractura de cadera y osteoporosis, en el modelo codominante (CT, $p < 0.01$; OR 0.5 [0.27-0.92]) y dominante (CT/TT, $p = 0.04$; OR 0.55 [0.31-0.98]); y en el modelo codominante (CT, $p = 0.03$; OR 0.48 [0.26-0.88]) y dominante (CT/TT, $p < 0.01$; OR 0.47 [0.26-0.84]), respectivamente. Los otros polimorfismos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión(es): El rs3020331, puede ser utilizado como marcador de riesgo para fractura de cadera y osteoporosis en mujeres mexicanas.



ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS EN EL GEN ESR1 Y SU ASOCIACIÓN CON OSTEOPOROSIS Y FRACTURA DE CADERA EN MUJERES MESTIZAS MEXICANAS.



Grecia Yazmin Palma-Cordero^{1,2}, María Davidnia García-Rojas^{1,3}, Ollin Celeste Martínez-Ramírez³, Elba Reyes-Maldonado², Margarita Valdés-Flores¹, Rafael Velázquez-Cruz⁴, Leonora Casas-Avila¹.
¹Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación-LGII, México. ²Instituto Politécnico Nacional-ENCB, México. ³Facultad de Nutrición-Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México. ⁴Instituto Nacional de Medicina Genómica, México.

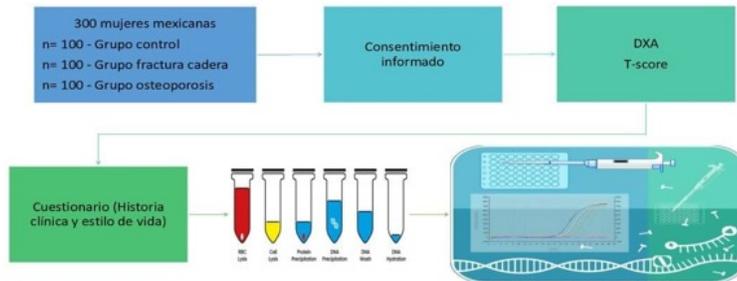
INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es el desorden esquelético de mayor prevalencia en el mundo, caracterizado por reducción de la densidad mineral ósea y alteración de la microarquitectura del hueso, predisponiendo a fracturas. Los estrógenos, a través de sus receptores, favorecen la formación ósea; esto cobra relevancia en las mujeres posmenopáusicas por la pérdida del efecto protector estrogénico. La asociación de polimorfismos (SNPs) del gen del receptor de estrógenos alfa (*ESR1*) con osteoporosis y fractura ha sido inconsistente en diferentes estudios y varía entre razas.

OBJETIVO

Determinar la asociación de 3 polimorfismos del gen *ESR1*: rs3020331, rs851982 y rs4870044, con fractura de cadera y osteoporosis, en una muestra de mujeres mexicanas.

METODOLOGÍA



RESULTADOS

Los 3 polimorfismos se encontraron en equilibrio de Hardy Weinberg. El polimorfismo rs3020331 se asoció con protección para fractura de cadera y osteoporosis, en el modelo codominante (CT, $p < 0.01$; OR 0.5 [0.27-0.92]) y dominante (CT/TT, $p = 0.04$; OR 0.55 [0.31-0.98]); y en el modelo codominante (CT, $p = 0.03$; OR 0.48 [0.26-0.88]) y dominante (CT/TT, $p < 0.01$; OR 0.47 [0.26-0.84]), respectivamente.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra la asociación de algunas variantes genéticas con osteoporosis y fractura de cadera. Sin embargo, un polimorfismo que se reporta asociado en una población, puede no estar asociado en otra. Estos resultados sugieren que el polimorfismo rs3020331, puede utilizarse como biomarcador de riesgo para fractura de cadera y osteoporosis en la población de mujeres mexicanas.

REFERENCIAS

- Clark P, Tamayo JA, Cisneros F, et al. Epidemiology of osteoporosis in México. Present and future directions. Rev. Invest Clin. 65:183-191. 2013.
- Armas L, Recker R. Pathophysiology of Osteoporosis. Endocrinol Metab Clin 41, 475-486. 2012.
- Melton III. U. Epidemiology worldwide. Endocrinol Metab Clin N. 32. 1-13, 2003.
- Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 22 (5), 671-685, 2008.
- Mondokova V, Adamkovicova M, Lukacova M, Babosova R, Grosskopf B, Galbavy D, et al. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. BMC Medical Genetics. 19:174. 2018.

Tabla 1. Asociación de polimorfismos en el gen *ESR1* con osteoporosis en los diferentes modelos de herencia.

Modelo	SNP y genotipo	Controles (%)	Fractura (%)	OR [IC 95%]	*p
rs4870044					
Codominante	CC	36 (36%)	34 (34%)	1	
	CT	49 (49%)	46 (46%)	0.99 [0.54-1.84]	
	TT	15 (15%)	20 (20%)	1.41 [0.62-3.20]	0.65
Dominante	CC	36 (36%)	34 (34%)	1	
	CT/TT	64 (64%)	66 (66%)	1.09 [0.61-1.95]	0.77
Recesivo	CC/TT	85 (85%)	80 (80%)	1	
	CT/TT	15 (15%)	20 (20%)	1.42 [0.68-2.96]	0.35
rs3020331					
Codominante	CC	32 (32%)	50 (50%)	1	
	CT	53 (53%)	40 (40%)	0.48 [0.26-0.88]	0.033
	TT	15 (15%)	10 (10%)	0.43 [0.17-1.07]	
Dominante	CC	32 (32%)	50 (50%)	1	
	CT/TT	68 (68%)	50 (50%)	0.47 [0.26-0.84]	0.009
Recesivo	CC/CT	85 (85%)	90 (90%)	1	
	TT	15 (15%)	10 (10%)	0.63 [0.27-1.48]	0.28
rs851982					
Codominante	TT	39 (39%)	45 (45%)	1	
	CT	47 (47%)	43 (43%)	0.79 [0.44-1.44]	
	CC	14 (14%)	12 (12%)	0.74 [0.31-1.80]	0.68
Dominante	TT	39 (39%)	45 (45%)	1	
	CT/CC	61 (61%)	55 (55%)	0.78 [0.45-1.37]	0.39
Recesivo	TT/CT	86 (86%)	88 (88%)	1	
	CC	14 (14%)	12 (12%)	0.84 [0.37-1.91]	0.67

Tabla 2. Asociación de polimorfismos en el gen *ESR1* con fractura de cadera en los diferentes modelos de herencia.

Modelo	SNP y genotipo	Controles (%)	Fractura (%)	OR [IC 95%]	*p
rs4870044					
Codominante	CC	36 (36%)	29 (29%)	1	
	CT	49 (49%)	50 (50%)	1.27 [0.68-2.37]	
	TT	15 (15%)	21 (21%)	1.74 [0.76-3.96]	0.41
Dominante	CC	36 (36%)	29 (29%)	1	
	CT/TT	64 (64%)	71 (71%)	1.38 [0.76-2.50]	0.29
Recesivo	CC/TT	85 (85%)	79 (79%)	1	
	CT/TT	15 (15%)	21 (21%)	1.51 [0.7-3.13]	0.27
rs3020331					
Codominante	CC	32 (32%)	46 (46%)	1	
	CT	53 (53%)	38 (38%)	0.50 [0.27-0.92]	0.008
	TT	15 (15%)	16 (16%)	0.74 [0.32-1.71]	
Dominante	CC	32 (32%)	46 (46%)	1	
	CT/TT	68 (68%)	54 (54%)	0.55 [0.31-0.98]	0.042
Recesivo	CC/CT	85 (85%)	84 (84%)	1	
	TT	15 (15%)	16 (16%)	1.08 [0.50-2.32]	0.85
rs851982					
Codominante	TT	39 (39%)	45 (45%)	1	
	CT	47 (47%)	43 (43%)	0.75 [0.44-1.44]	
	CC	14 (14%)	12 (12%)	0.74 [0.31-1.80]	0.68
Dominante	TT	39 (39%)	45 (45%)	1	
	CT/CC	61 (61%)	55 (55%)	0.78 [0.45-1.37]	0.39
Recesivo	TT/CT	86 (86%)	88 (88%)	1	
	CC	14 (14%)	12 (12%)	0.84 [0.37-1.91]	0.67

GEM-06

Análisis dismorfológico del síndrome Down en una población mestiza del occidente de México

Ivón Romero Valenzuela, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Jorge Román Corona Rivera, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Lucina Bobadilla Morales, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Alfredo Corona Rivera, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | novi_romval@hotmail.com

Introducción: El 79% de las características del síndrome Down (SD) corresponden a variantes menores (VM), observables también en recién nacidos (RN) sanos. Las VM se subdividen en variantes comunes (VC) o anomalías menores (AM), dependiendo de su frecuencia poblacional $\geq 4\%$ ó $< 4\%$, respectivamente. El resto de manifestaciones son anomalías. Las VM presentan considerable variación étnica y su análisis dismorfológico en SD no ha sido estudiado en México.

Objetivo(s): Determinar las VM con mayor poder discriminatorio por examen físico (EF) en RN con SD.

Material(es) y Método(s): En 269 RN con SD (casos) con trisomía 21 no mosaico comprobada por cariotipo y 404 no malformados (controles) estudiados del 2009-2020, determinamos por EF las frecuencias de 32 VC y 28 AM. Se obtuvo el número de VM, VC y AM con mayor sensibilidad (S), especificidad (E) y se realizó el análisis de curvas ROC.

Resultado(s): Las 10 VC más frecuentes fueron: facies redonda, fisuras oblicuas hacia arriba, puente nasal plano, nariz corta, comisuras labiales hacia abajo, cuello corto, ancho, manos de apariencia ancha, clinodactilia y laxitud articular distal. Las 10 AM más frecuentes fueron: fontanela anterior amplia, perfil facial plano, arrugamiento palpebral al llanto, cavidad oral pequeña, orejas displásicas, piel redundante en nuca, V dedos cortos con falange media de corta y pies de apariencia ancha. El análisis de la curva ROC determinó que la presencia de 10 VC (S: 97.8%, E: 95%), ó ≥ 4 AM (S: 97.4%, E: 95%) ó ≥ 12 VM (S: 98.9%, E: 98%), poseen el mayor poder discriminatorio para distinguir entre un RN con SD y un RN sano.

Conclusión(es): La presencia de ≥ 12 VM en un EF permite identificar a los RN con SD con margen de error del 1%. Este análisis es aplicable por cualquier médico y permite un diagnóstico temprano aplicable a nuestra población mestiza.



ANÁLISIS DISMORFOLÓGICO DEL SÍNDROME DOWN EN UNA POBLACIÓN MESTIZA DEL OCCIDENTE DE MÉXICO



Ivón Romero-Valenzuela¹, Lucina Bobadilla Morales^{1,2}, Alfredo Corona Rivera^{1,2}, Christian Peña-Padilla¹, Jorge Román Corona Rivera^{1,2}
¹Servicio de Genética y ²Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" y Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

Introducción. El 79% de las características del síndrome Down (SD) corresponden a variantes menores (VM), observables también en recién nacidos (RN) sanos. Las VM se subdividen en variantes comunes (VC) o anomalías menores (AM), dependiendo de su frecuencia poblacional $\geq 4\%$ o $<4\%$, respectivamente (fig. 1). El resto de manifestaciones son anomalías menores. Las VM presentan considerable variación étnica y su análisis dismorfológico en SD no ha sido estudiado en México.

Objetivo. Determinar las VM con mayor poder discriminatorio por examen físico (EF) en RN con SD.
Materiales y métodos. En 269 RN con SD (casos) con trisomía 21 no mosaico comprobada por cariotipo y 404 no malformados (controles) estudiados del 2009-2020, determinamos por EF las frecuencias de 32 VC y 28 AM. Se obtuvo el número de VM, VC y AM con mayor sensibilidad (S), especificidad (E) y se realizó el análisis de curvas ROC.

Resultados. Las 10 VC más frecuentes fueron: facies redonda, fisuras oblicuas hacia arriba, puente nasal plano, nariz corta, comisuras labiales hacia abajo, cuello corto, ancho, manos de apariencia ancha, clinodactilia y laxitud articular distal. Las 10 AM más frecuentes fueron: fontanela anterior amplia, perfil facial plano, arrugamiento palpebral al llanto, cavidad oral pequeña, orejas displásicas, piel redundante en nuca, V dedos cortos con falange media de corta y pies de apariencia ancha; así pues, en conjunto, las diez características más frecuentes y su clasificación dismorfológica en SD se pueden apreciar en la tabla 1. Así mismo se realizó una comparación con χ^2 entre los signos más frecuentes de diferentes poblaciones como se agrega en la tabla 2. El análisis de la curva ROC y su gráfica representativa (figura 1: a), b) y c) determinó que la presencia de 10 VC (S: 97.8%, E: 95%), ó 24 AM (S: 97.4%, E: 95%) ó 212 VM (S: 98.9%, E: 98%), poseen el mayor poder discriminatorio para distinguir entre un RN con SD y un RN sano (tabla 3).

Anormalidades fenotípicas ^a	Síndrome Down n= 269 (%)	Controles n= 404 (%)	Clasificación dismorfológica ^b
1. Fisuras oblicuas hacia arriba	254 (94.4)	25 (6.1)	Variante común
2. Pliegues palmares variantes ^a	254 (94.4)	51 (12.5)	Variante común
a) Pliegue palmar transversal único	181 (67.3)	10 (2.4)	Anomalia menor
b) Línea Sydney	73 (27.1)	41 (10.1)	Variante común
3. Nariz corta	243 (90.3)	88 (21.7)	Variante común
4. Orejas displásicas ^a	242 (89.9)	158 (39.1)	Variante común
5. Hipotonía	240 (89.2)	2 (0.4)	Anormalidad secundaria
6. Puente nasal plano	241 (89.5)	57 (14.1)	Variante común
7. Epicanto ^{**}	237 (88.1)	47 (11.6)	Variante común
a) Superior	110 (40.8)	37 (9.1)	Variante común
b) Inversus	137 (50.9)	10 (2.4)	Anomalia menor
8. Cuello corto	236 (87.7)	34 (8.4)	Variante común
9. Perfil facial plano	234 (86.9)	9 (2.2)	Anomalia menor
10. Reflejo de Moro disminuido	220 (81.7)	4 (0.9)	Anormalidad secundaria

^a χ^2 < 0.0001, comparación de frecuencias en síndrome Down vs. grupo control. ^b Clasificación de anomalías fenotípicas de Merks et al. (2003). ^{*} Incluye el pliegue palmar transversal único y la línea Sydney, ambas cíclicas o variantes, unilaterales o bilaterales. ^{**} Anomalia menor según Merks et al. (2003). ^{***} Incluye epicanto superior e inferior (inversus), unilateral o bilateral.

Características	Warman y Fried (1970)		Hall (1964)		Martínez-Frías et al. (1996)		Presente estudio (2020)			
	n= 75 (%)	p*	n= 58 (%)	p*	Caso n= 1451 (%)	Control n= 1195 (%)	Caso n= 269 (%)	Control n= 404 (%)		
Hipotonía generalizada	82	0.082	80	0.082	88.4	0.824	0.3	0.646	89.2	0.4
Reflejo de Moro disminuido			82	1.00					81.7	0.9
Perfil facial plano	79	0.135	90	0.507					86.9	2.2
Laxitud articular			77	0.488	79.9	0.858	0.1	<0.001	80.6	20.2
Piel redundante en nuca	94	0.008	80	0.858	86.7	0.249	0.4	0.014	81.4	1.7
Fisuras oblicuas superiores			80	0.005	98.8	0.090	0.2		94.4	6.1
Epicanto	76	0.029			91	0.360	1.1	0.013	88.1	11.6
Orejas displásicas	78	0.474	60	<0.001	57.9	<0.001	0.9	<0.001	89.9	39.1
Protrusión lingual	63	0.098			76.7	<0.001	0.4	0.842	54.2	0.2
Pliegue palmar único	42	<0.001	45	0.001	73.3	0.355	0.9	0.022	67.3	2.4
Clinodactilia del 5º dedo			58	0.017	55.9	0.008	0.5	<0.001	74.3	15.8
Pliegue único de flexión V dedo					35.6	0.045	0.3	0.454	23.4	0
Diastasis I-II ortosis y 2	67	0.765			63.7	0.882	1.6	<0.001	64.6	18.8
Edad	Neonatos		Neonatos		Neonatos		Neonatos		Neonatos	
	Israel		Inglaterra		España		México			

* χ^2 χ^2 cuadrado de la frecuencia por signo contrastada con la observada en nuestros pacientes con síndrome Down. P** χ^2 χ^2 cuadrado de la frecuencia por signo contrastada con la observada en nuestro grupo control.

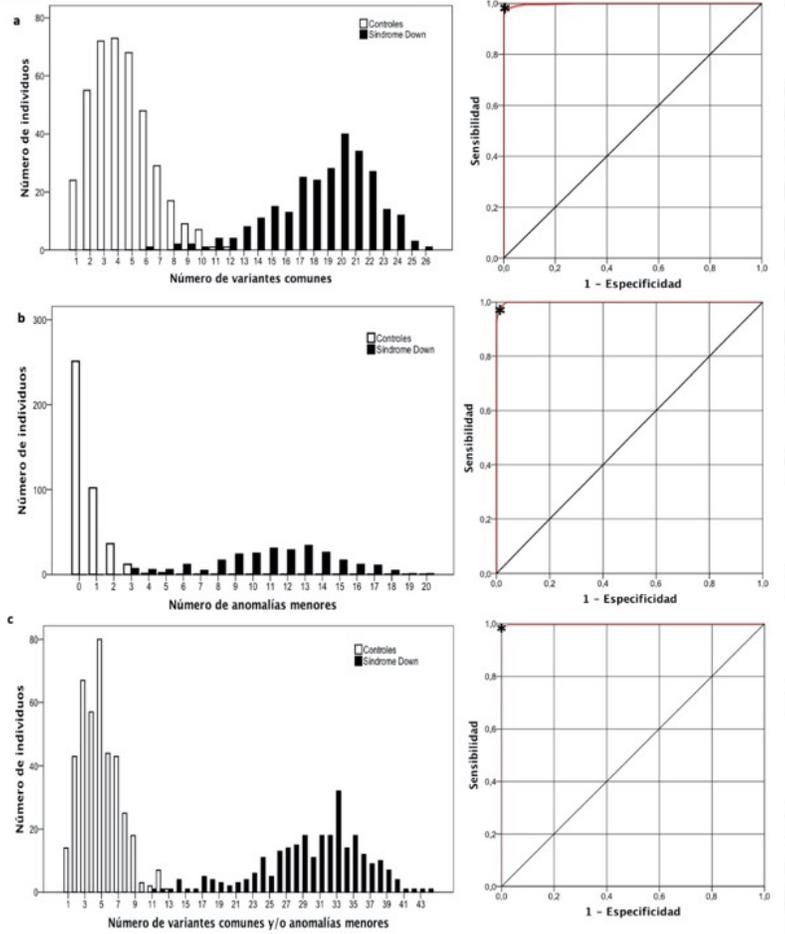


Figura 1. a) Curva COR para la presencia de variantes comunes. *Mejor punto de corte del área bajo la curva. b) Curva COR para la presencia de anomalías menores. *Mejor punto de corte del área bajo la curva. c) Curva COR para la presencia conjunta de variantes comunes y de anomalías menores. *Mejor punto de corte del área bajo la curva.

Variable	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor predictivo		Razón de verosimilitud	
			Positivo (IC 95%)	Negativo (IC 95%)	Positiva (IC 95%)	Negativa (IC 95%)
≥ 10 VC	97.4 (95.5-99.3)	98.3 (97.0-99.5)	97.4 (95.5-99.3)	98.3 (97.0-99.5)	56.21 (26.9-117.2)	0.02 (0.01-0.05)
≥ 4 AM	97.4 (95.5-99.3)	99.2 (98.4-100)	98.9 (97.6-100)	98.3 (97.0-99.5)	131.2 (42.5-405.0)	0.02 (0.01-0.05)
≥ 12 VC o AM	99.2 (95.5-99.9)	98.0 (96.7-99.4)	97.1 (95.1-99.1)	99.7 (99.2-100)	50.3 (25.3-99.9)	0.0 (0.0-0.02)

Conclusiones. Los principales signos constituyen mayormente en VC, AM y sólo dos anomalías secundarias. A la comparación con otras poblaciones las frecuencias pueden variar por su definición operacional. En lo que respecta a la población caucásica compartimos menos signos que los hispanos, lo que evidencia nuestro mestizaje y la influencia étnica en de las variantes fenotípicas en cada población. Por lo tanto presencia de ≥ 12 signos en un EF permite identificar a los RN con SD con margen de error del 1%. Este análisis es aplicable por cadaquid médico y permite un diagnóstico temprano aplicable a nuestra población mestiza.

Agradecimientos a Universidad de Guadalajara y al programa PNPC por hacer posible la partición de este trabajo

Bibliografía: J. Merks et al. Am J Med Genet A 2003 Dec 15;123A(3):211-30. Z. Martínez-Frías et al. An Esp Pediatr 1996;45:522-526.

GEM-07 Anemia de Diamond-Blackfan: Reporte de caso con nueva variante en RPS19 Palabras clave: Diamond-Blackfan, RPS19

Maria Paula Leal Anaya Valenzuela, Instituto Nacional de Pediatría Departamento de Genética Humana | Renée Barreda Fierro, Instituto Nacional de Pediatría Departamento de Genética Humana | Liliana Fernández Hernández, Instituto Nacional de Pediatría Laboratorio de Biología Molecular | mapaulaleal@hotmail.com

Introducción: La anemia de Diamond-Blackfan (ADB) es un síndrome de falla medular con herencia autosómico dominante en la mitad de los casos y esporádico en la otra mitad; su prevalencia es de 1:200,000 RNV, se presenta durante el primer año de vida con anemia macrocítica y reticulocitopenia asociada a malformaciones congénitas en el 50% de los casos. Variantes en el gen RPS19 (MIM *603474) corresponden al 25% de los casos y en comparación otros genes, se asocia a una menor proporción de malformaciones congénitas (34%) y menor tasa de remisión (8%).

Objetivo(s): Reportar una variante nueva en RPS19 en un paciente con ADB.

Material(es) y Método(s): Masculino de 13 años de edad con inicio de cuadro a los 8 meses caracterizado por anemia macrocítica (8.1g/dl y VCM >100 fL), reticulocitopenia (0.4%) y elevación de hemoglobina fetal (4%), a lo que se agregó neutropenia (500/ μ L) a los 4 años. Estudios de gabinete (radiografías, ecocardiograma y ultrasonido renal) normales. En tratamiento con esteroides, actualmente se encuentra en remisión. Se realizó secuenciación de nueva generación de 39 genes asociados a síndromes de falla medular con tecnología Illumina (GRCh37).

Resultado(s): Se identificó una variante de novo en estado heterocigoto en RPS19:c.185G>C o p.(Arg62Pro). Clasificada como probablemente patogénica (>90%) de acuerdo a los criterios del ACMG (PM2, PM5, PM6 y PP3).

Conclusión(es): La ADB presenta amplia heterogeneidad genética, por lo que el estudio molecular es de suma importancia para el asesoramiento genético de certeza y la correlación fenotipo-genotipo, además de la documentación de una variante previamente no reportada, se destaca la importancia de considerar la ADB dentro de los diagnósticos diferenciales de los síndromes de falla medular con presentación en la infancia.



Anemia de Diamond-Blackfan: Reporte de caso con nueva variante en *RPS19*

Paula Leal-Anaya¹, Renée Barreda Fierro¹, Lilita Fernández Hernández²

1. Departamento de Genética Humana. 2. Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

dralilianafernandez@gmail.com, mapaulaleal@hotmail.com

Palabras clave: Diamond-Blackfan, *RPS19*

Introducción

La anemia de Diamond-Blackfan (ADB) es un síndrome de falla medular con herencia autosómico dominante, tiene una prevalencia de 1:200,000 RNV (1), se presenta durante el primer año de vida con anemia macrocítica y reticulocitopenia asociada a malformaciones congénitas en el 50% de los casos (2,3). Variantes en el gen *RPS19* (MIM *603474) corresponden al 25% de los casos y comparado con otros genes causales, se asocia a una menor proporción de malformaciones congénitas (34%) y menor tasa de remisión (8%) (1).

Objetivo

Reportar una variante nueva en *RPS19* en un paciente con ADB.

Material y Métodos

Masculino de 13 años de edad con inicio del padecimiento a los 8 meses caracterizado por anemia macrocítica (8.1g/dl y VCM >100 fL), reticulocitopenia (0.4%) y elevación de hemoglobina fetal (4%), a lo que se agregó neutropenia (500/uL) a los 4 años. A la exploración física comparte con el fenotipo facial la nariz bulbosa y retrognatia (Imagen 1), así como paladar alto. Estudios de gabinete (radiografías, ecocardiograma y ultrasonido renal) normales. En tratamiento con esteroides desde los 4 años hasta los 13 años, actualmente se encuentra en remisión. Se realizó secuenciación de nueva generación de 39 genes asociados a síndromes de falla medular con tecnología Illumina (GRCh37).

Tabla 1. Comparación del fenotipo con pacientes previamente reportados en la literatura.

Manifestaciones	ADB ^a	VP en <i>RPS19</i> *	Paciente
	%	+/- ; %	+/-
Prematurez	20	ND	-
RCIU	26.5	ND	-
Retraso crecimiento postnatal (p<3)	22- 28	+	+
Fenotipo facial característico	50	ND	3/8
Malformaciones (1 o >)	50-63	31-34	-
- Malformaciones en pulgar o eje radial	20-39	ND	-
- Alteraciones urogenitales	22-39	ND	-
- Defectos cardíacos septales	31	ND	-
- Craneofaciales	23-50	ND	-
Anemia macrocítica 1er año de vida	85-100	+	+
Anemia macrocítica neonatal	15	-	-
Reticulocitopenia	85-100	+	+
MO con Eritroblastopenia	>90	+	+
Neutropenia	34	ND	+
Trombocitopenia leve/plaquetas normales	21	ND	+
eADA elevada	75-90	+	ND
HbF elevada	+	+	+
Respuesta a esteroides	70	+	+
Dependientes de esteroides	26	88	+
Dependientes de transfusiones	37	-	-
Remisión	10-11	4-7	+

*Tomado de Arbiv, et al. 2018 y Ullirsch, et al. 2019, ^aTomado de Da Costa, et al. 2018 y Ullirsch, et al. 2019, ND: No disponible

Resultados

Se identificó una variante *de novo* en estado heterocigoto en *RPS19*: c.185G>C o p.(Arg62Pro). Clasificada como probablemente patogénica (>90%) de acuerdo a



Imagen 1. Fenotipo de paciente. Punta de nariz bulbosa, así como radiografía de manos sin alteración.

los criterios del ACMG, ausente en poblaciones control (PM2), variante de tipo sentido erróneo nunca antes reportada donde se ha reportado otra variante del mismo tipo clasificada patogénica (PM5), asumida *de novo* (PM6), las variantes de sentido erróneo son un mecanismo común (PP2) y evidencia *in silico* apoya un efecto deleterio (PP3). Se buscó intencionadamente la variante en ambos padres sin identificarla.

Discusión

El avance en los estudios moleculares permite no sólo realizar diagnósticos de manera rápida y certera, sino también, establecer para algunos criterios una correlación genotipo-fenotipo para algunos genes causales de ADB, esto puede orientar el pronóstico y el tratamiento en estos pacientes.

Las manifestaciones esperadas para *RPS19* coinciden con el paciente con respecto a la ausencia de malformaciones congénitas (75%) y la poca probabilidad de ser dependientes de transfusión, sin embargo, se reporta una baja tasa de remisión y dependencia a esteroides, el paciente actualmente se encuentra en remisión, sin embargo debido a lo reportado en la literatura el seguimiento deberá ser estrecho (4).

Conclusiones

Los síndromes de falla medular presentan variabilidad clínica importante, por lo que el estudio molecular es de suma importancia para el diagnóstico y asesoramiento genético, así como la correlación fenotipo-genotipo, además de la documentación de una variante previamente no reportada, se destaca la importancia de considerar la ADB dentro de los diagnósticos diferenciales de los síndromes de falla medular con presentación en la infancia.

Bibliografía: 1. Ullirsch JC, Verboom JM, Kazerounian S, et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia [published correction appears in Am J Hum Genet. 2019 Feb 7;104(2):356]. *Am J Hum Genet.* 2018;103(6):930-947. 2. Savage SA, Dufour C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol.* 2017;54(2):105-114. 3. Da Costa L, Naria A, Mohandas N. An update on the pathogenesis and diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1350. 29 Aug. 2018. 4. Arbiv OA, Cuelver G, Klaassen RJ, Fernandez CV, Robitaille N, Steele M, Breakey V, Abish S, Wu J, Sinha R, Silva M, Goodyear L, Jardine L, Lipton JH, Corrivau-Bourque C, Brossard J, Michon B, Ghemias I, Waespe N, Zlateska B, Sung L, Cada M, Dror Y. Molecular analysis and genotype-phenotype correlation of Diamond-Blackfan anemia. *Clin Genet.* 2018 Feb;93(2):320-328.

GEM-08

Asma en síndrome Klinefelter: revisión de la literatura a propósito de dos casos

Gabriela Baltazar Escobar, Facultad de Medicina Humana Campus II, Universidad Autónoma de Chiapas | Paulina Graciela Gómez Moreno, Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría | Julia María Martínez Morales, Neumología pediátrica, Hospital del Niño Federico Gómez Santos/Hospital Christus Muguerza Saltillo | Moisés O. Fiesco Roa, Lab. Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría/Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM | gabybaltazar@outlook.com

Introducción: El síndrome Klinefelter (SK) es la aneuploidía y la forma de hipogonadismo más frecuente en varones. En SK hay afección multisistémica y un riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes y asma comparado con varones sanos; riesgo similar al de las mujeres. Alrededor del 80% de los pacientes tiene la fórmula cromosómica (FC) 47,XXY, el resto presentan mosaicos o variantes de SK (VSK). Las VSK pueden presentar las siguientes FC: 48,XXYY, 48,XXXXY y 49,XXXXXY e incidencias menores a 1:18,000 recién nacidos vivos varones.

Objetivo(s): Describir dos pacientes con SK y asma. Realizar una revisión de la literatura sobre la frecuencia, características y fisiopatología de ambas entidades.

Material(es) y Método(s): Descripción de dos pacientes con SK en seguimiento por Neumología. Búsqueda bibliográfica en Google Académico y PubMed hasta agosto 2020 con las palabras claves Klinefelter syndrome, asthma e immunity.

Resultado(s): Casos clínicos: dos pacientes de 13 y 6 años de edad, con FC de 49,XXXXXY[20] y 49,XXXXXY[33]/48,XXXXY[16]/46,XY[1], respectivamente. Ambos en seguimiento por asma no controlada. En alrededor del 70% de los pacientes con cariotipo 49,XXXXXY se ha descrito asociación con asma. Algunos genes, como CD40L, TLR7, IL3RA, CSF2RA, CRLF2 y IL9R, que escapan a la inactivación del cromosoma X, regulan la respuesta inmune. La testosterona, cuyos niveles son bajos en pacientes con SK, modifica el papel de la histamina y los eosinófilos. Otros factores, como disfunción oromotora, se han asociado con las manifestaciones respiratorias.

Conclusión(es): La frecuencia de asma en pacientes con VSK es cercana al 70%. La asociación fisiopatológica entre asma y SK no es clara. Las hipótesis proponen que genes que escapan a la inactivación del cromosoma X y niveles bajos de testosterona pueden producir cambios en la regulación de la respuesta inmune de pacientes con SK, sin excluir otros factores asociados.



Asma en Síndrome Klinefelter: Revisión de la Literatura a Propósito de Dos Casos

Gabriela Baltazar Escobar¹, Paulina Graciela Gómez Moreno², Julia María Martínez Morales^{3,4}, Moisés Ó. Fiesco-Roa^{2,5} fiescoroa@facmed.unam.mx



1. Facultad de Medicina Humana, Campus II, Universidad Autónoma de Chiapas. 2. Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. 3. Neumología Pediátrica, Hospital del Niño "Federico Gómez Santos". 4. Hospital Christus Muguerza, Saltillo. 5. Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Introducción.

El síndrome Klinefelter (SK) es la aneuploidía y la forma de hipogonadismo más frecuente en varones¹. Tiene afección multisistémica; su descripción clásica incluye talla alta, ginecomastia, hipogonadismo hipergonadotrófico (niveles bajos de testosterona) y oligospermia, así como riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes¹ y asma comparado con varones sanos; riesgo similar al de las mujeres.

Además de la fórmula cromosómica (FC) clásica, 47,XXY, hay pacientes que pueden tener más de tres cromosomas sexuales. Esto se conoce como variantes de SK (VSK) y la incidencia es menor a 1 en 18,000 recién nacidos vivos varones. En la tabla 1 se muestran las incidencias de SK y VSK.

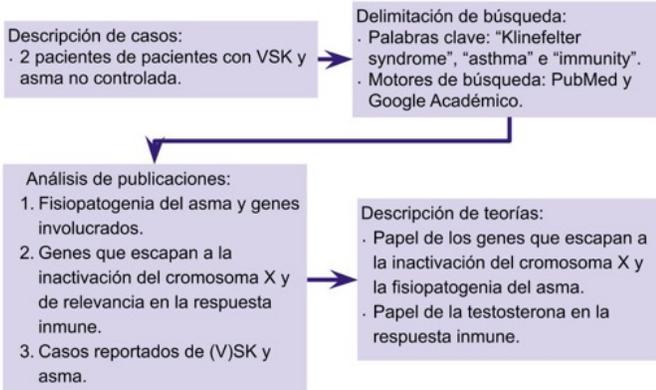
SK	Incidencia en RN masculinos
47,XXY	1:667 ² .
48,XXYY	VSK 1:18,000 – 1:40,000 ³ .
48,XXXY	
49,XXXXY	1:50,000 ³ .
49,XXXXY	1:85,000 – 1:100,000 ³ .

El asma es una enfermedad crónica con inflamación de las vías aéreas en la cual hay un desbalance en la respuesta inmune, la cual se ve exacerbada ante estímulos ambientales⁴. Tiene mayor prevalencia en mujeres adultas y niños varones⁵; esta diferencia se atribuye a factores hormonales.

Objetivos.

- Describir dos pacientes con VSK y asma.
- Realizar una revisión de la literatura sobre la frecuencia, características y fisiopatología de ambas entidades.

Material y métodos.



Bibliografía: 1 Olena O. Seminog, et al. (2014) Informa Healthcare. 2 Bojesen, A. et al. (2013) The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 3 Kleczkowska, A. et al. (1988). Human genetics. 4 Global strategy for asthma management and prevention. (2020 update). Disponible en <https://ginasthma.org/> 5 Pignataro, F. S. et al. (2017) Pharmacological Research. 6 Sarmiento, L. et al. (2019) Scandinavian Journal of Immunology. 7 Kocöar, I. H. et al. (2000) Clinical and Experimental Immunology. 8 Huber, S. A. (1999). SAGE Journals.

Resultados.

Paciente 1	Paciente 2
13 años de edad FC: 49,XXXXY[20].	7 años de edad FC: 49,XXXXY[33]/48,XXXY[16]/46,XY[1].
Diagnóstico: Asma no controlada, diagnosticado a los 6 años.	
Tratamiento: ICS-LABA, dosis intermedias.	
Hidrocele bilateral y fimosis.	Antecedente de criptorquidia. Discapacidad intelectual moderada.
Sin terapia de reemplazo hormonal a la consulta.	
FC: fórmula Cromosómica; ICS: corticoesteroides inhalados; LABA agonistas β2 adrenérgicos de acción larga.	



Figura 1. Fenotipo dismorfológico de los pacientes. A. Fenotipo facial paciente 1: frente amplia, telecanto, epicanto, estrabismo divergente, puente nasal ancho, boca amplia. **B.** Fenotipo corporal paciente 1: teletelia, codos en caro. **C.** Fenotipo facial paciente 2: telecanto, epicanto bilateral, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, pabellones auriculares asimétricos, filtrum marcado, mandíbula asimétrica con ligera micrognatia. **D.** Fenotipo corporal paciente 2: teletelia, codos en varo. *Uso de fotografías con autorización de las familias.*

Los genes *IL9R*, *CD40L*, *TRL7*, *IL3RA*, *CFS2RA* y *CRLF2* escapan a la inactivación del cromosoma X y se asocian con modificación de la respuesta inmune y el desarrollo de asma⁶.

El hipoandrogenismo incrementa las inmunoglobulinas y la influencia estrogénica aumenta las células CD4+⁷. La terapia de reemplazo hormonal en pacientes con SK parece disminuir la síntesis de inmunoglobulinas y aumentar la apoptosis en células Th2 CD4+⁸.

Discusión.

- Ambos casos tienen asma no controlada y predominancia de la fórmula cromosómica 49,XXXXY. Alrededor del 70% de los pacientes reportados en la literatura con la VSK 49,XXXXY presentan asma.
- En el asma hay una regulación ineficiente de las células Treg, lo que provoca sobreexpresión de células Th2 CD4+ y eosinófilos.
- Hipótesis:
 - Seis genes asociados a la respuesta inmune escapan a la inactivación del cromosoma X.
 - El hipoandrogenismo parece estimular la respuesta de linfocitos B, con incremento de las inmunoglobulinas; se ha reportado que la terapia con testosterona mejora los cuadros de asma en pacientes con (V)SK.

Conclusiones.

- Los pacientes con la VSK 49,XXXXY tienen mayor prevalencia de asma.
- En el asma hay una regulación anómala de la respuesta inmune.
- La asociación fisiopatológica entre asma y (V)SK no es clara; sin embargo, se postula que genes que escapan a la inactivación del cromosoma X y niveles bajos de testosterona están asociados.

Concordancia del FISH en mucosa oral y en sangre periférica en el GEM-09 diagnóstico del Síndrome de delección 22q11.2 en pacientes del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Paloma del Carmen Salazar Villanueva, Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología. | Luz María Garduño Zarazúa, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS | Haydeé Rosas Vargas, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS. | Jacqueline Molina Osorio, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS. | Alan Cárdenas Conejo, Departamento de Genética Médica, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, México. | María Antonieta Araujo Solís, Departamento de Genética Médica, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, México. | Juan Carlos Huicochea Montiel, Departamento de Genética Médica, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, México. | paloma060290@gmail.com

Introducción: Los síndromes de microdelección son causados por la pérdida de una región cromosómica específica y tienen un tamaño entre 1.5 y 3 Mb. El síndrome de microdelección 22q11.2 tiene una frecuencia de 1/4000 RNV. El estándar de oro para su diagnóstico es el estudio de FISH con sonda TUPLE1, que se incluye en la región crítica 22q11.2. Los pacientes con sospecha clínica para del22q11.2 a menudo se encuentran en estado crítico debido a las cardiopatías o se encuentran transfundidos, por lo que es complicado tomar una muestra de sangre periférica para realizar los estudios correspondientes.

Objetivo(s): Determinar la concordancia entre resultado de FISH en mucosa oral y FISH en sangre periférica en pacientes con diagnóstico clínico del síndrome de microdelección 22q11.2.

Material(es) y Método(s): Pacientes pediátricos con sospecha clínica de Síndrome de microdelección 22q11.2. Se realizó FISH en sangre periférica y en mucosa oral con sonda TUPLE1/ARSA Vysis.

Resultado(s): Se analizaron 22 pacientes por FISH en sangre periférica y en mucosa oral, la concordancia por índice kappa entre ambas pruebas fue perfecta. El 45 % de los pacientes estudiados fueron positivos para la delección, los datos clínicos más frecuentes fueron: cardiopatía congénita (70%), anomalías palatinas (40%), anomalías genitourinarias (60%) e hipocalcemia (50%).

Conclusión(es): El estudio de FISH en mucosa oral podría ser útil para el diagnóstico rápido del Síndrome de microdelección 22q11.2 en pacientes en los cuales no es posible tomar una muestra de sangre debido a sus condiciones críticas. Aunque fue una muestra pequeña, este estudio permitió identificar los datos clínicos más frecuentes en los pacientes que acuden a nuestra institución por lo que ha permitido realizar el diagnóstico oportuno así como dar seguimiento a los pacientes para futuras investigaciones.



“CONCORDANCIA DEL FISH EN MUCOSA ORAL Y EN SANGRE PERIFÉRICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE DELECCIÓN 22q11.2 EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”



Paloma del Carmen Salazar Villanueva¹, Luz María Garduño Zarazúa³
Haydeé Rosas Vargas³, Jacqueline Molina Osorio³, Alan Cárdenas Conejo², María Antonieta Araujo Solís², Juan Carlos Huicochea Montiel².

1. Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología. 2. Departamento de Genética Médica, 3. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana.
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, México.

Introducción: Los síndromes de microdelección son causados por la pérdida de una región cromosómica específica [1]. El síndrome de microdelección 22q11.2 tiene una frecuencia de 1/4000 RNV [2]. El método más accesible que permite identificar el mayor número de casos es la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con sonda TUPLE1, que se incluye en la región crítica 22q11.2 [3].

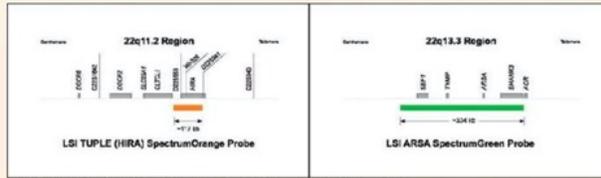


Figura 1. Vista DiGeorge Region Probe. A) LSI TUPLE1 Spectrum Orange. B) LSI ARSA Spectrum Green

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la concordancia entre el resultado de FISH en sangre periférica y FISH en mucosa oral en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de microdelección 22q11.2?

Hipótesis: En los pacientes con resultado de FISH positivo para la microdelección 22q11.2 en sangre periférica se encontrará la misma microdelección en mucosa oral en al menos 95% de los casos.

Objetivo General: Determinar la concordancia entre resultado de FISH en mucosa oral y FISH en sangre periférica en pacientes con diagnóstico clínico del síndrome de microdelección 22q11.2.

Material y Métodos:



Resultados: Se analizaron 22 pacientes a los cuales se realizó FISH con sonda para la región crítica del Síndrome de microdelección 22q11.2 en sangre periférica y en mucosa oral, 10 tuvieron la deleción de la región estudiada. La prueba estadística utilizada para determinar la concordancia fue el índice kappa. La concordancia entre ambas pruebas fue perfecta.

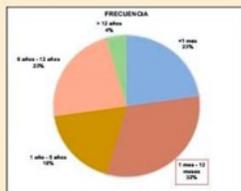


Figura 2. Frecuencia por edad de los pacientes analizados.

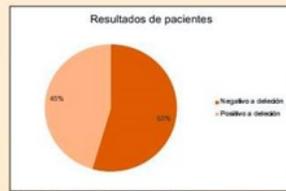


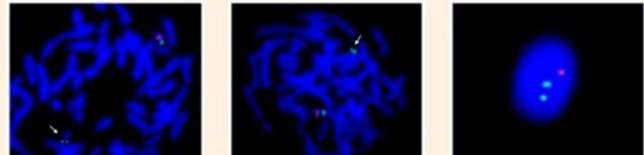
Figura 3. Resultados de pacientes analizados.

Tabla 1. Frecuencia de características clínicas en los pacientes con Síndrome de microdelección 22q11.2

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	FRECUENCIA REPORTADA	FRECUENCIA EN PACIENTES ANALIZADOS
Defecto cardíaco (conotruncales)	75%	70%
Anomalías palatinas	75%	40%
Inmunodeficiencia	75%	0%
Dificultades en el aprendizaje	70% - 90%	40%
Hipocalcemia	50%	50%
Anomalías gastrointestinales	30%	0%
Anomalías genitourinarias	30%	60%

Nota: Fuente: Modificado de McDonald-McGinn D. M, Sullivan K. E, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman J. A, et al. (2016) 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Clin Oncol.

Paciente 5: con deleción



Paciente 20: sin deleción



Discusión:

VENTAJAS DE FISH EN MUCOSA ORAL
Tejido accesible para diagnóstico en pacientes en estado crítico.
Alternativa para la investigación de mosaicismo en otro tejido.
Toma de muestra no invasiva.
Resultado en menos de 48 horas.
Obtención del resultado con 50 núcleos analizados.
DESVENTAJAS DE FISH EN MUCOSA ORAL
Estudio dirigido para un locus específico.
Posible contaminación con bacterias o artefactos que generen una probable visualización de hibridación inespecífica.
Toma de muestra asegurando suficiente material para la realización del estudio.

Conclusiones: El estudio de FISH en mucosa oral podría ser útil para el diagnóstico rápido del Síndrome de microdelección 22q11.2 en pacientes en los cuales no es posible tomar una muestra de sangre debido a sus condiciones críticas. Aunque fue una muestra pequeña, este estudio permitió identificar los datos clínicos más frecuentes en los pacientes que acuden a nuestra institución por lo que ha permitido realizar el diagnóstico oportuno así como dar seguimiento a los pacientes para futuras investigaciones.

Bibliografía:
1. Vieira A, Mazak K, Klein E. Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2012; 60(3): 345–358.
2. Kobayashi L, Sullivan K. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome, 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet*. 2007; 370: 1443–52.
3. Curcio B, F. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial and conotruncal anomaly face syndromes. *Current Opinion in Pediatrics*. 2001; 13: 465–472.
4. Arnhem M, S. Barch M, J. Lianse H, J. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2017.
5. Vorstman S.G. et al. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies. *Molecular Cytogenetics* 2010, 3:1

GEM-10 Cuadriparesia espástica en la leucodistrofia de células globoides: el caso de dos lactantes con Enfermedad de Krabbe

Luis Bernardo Delgado Moreno, IMSS UMAE Hospital de Pediatría CMNO | Eduardo Esparza García, IMSS UMAE Hospital de Pediatría CMNO | drdelgado.84@gmail.com

Introducción: Enfermedad de Krabbe, un trastorno de depósito lisosomal autosómico recesivo causado por variantes en GALC locus 14q31.3, codifica enzima lisosomal galactocerebrosidasa lisosomal involucrada en catabolismo de galactosilceramida. Fenotipo neurodegenerativo variable, asociada con desmielinización del sistema nervioso central y periférico. Se presenta en los 3-6 meses, progresión rápida, regresión y muerte. Sobrevida mediana 2 años.

Objetivo(s): Reportar el caso de dos pacientes con enfermedad de Krabbe de UMAE Pediatría IMSS CMNO.

Material(es) y Método(s): Niña 6 meses con cuadriparesia espástica. AHF: sin relevancia, no consanguinidad. Embarazo normoevolutivo, prenatales normales. Al mes irritabilidad constante, espasticidad en pies y rodillas, en 2 días progresó a manos y codos, vómito y fiebre, trastorno de la mecánica de deglución. Peso -3DE, talla -3DE, PC -3.6DE; microcefalia; extremidades íntegras; pupilas 2cm normorrefléxicas, no fija la mirada ni sigue objetos, tono aumentado, hiperreflexia+++ sin clonus, respuesta plantar extensora. Niño 7 meses epilepsia y retraso psicomotor. AHF sin relevancia, no consanguinidad, prenatales normales. Nistagmus 2 semanas, hipotonía a los 2 meses, 4 meses espasticidad. EF: peso-2.12DE, talla-3.32DE, PC-2.5DE, microcefalia; extremidades íntegras, tono muscular aumentado, distonía facial postural, ROTS+++.

Resultado(s): Niña: calcificaciones de ganglios basales, lesiones desmielinizantes hiperintensidades cerebelosas, ganglios basales y astas frontales. Psicovina 108(normal <3). Deleción 30 kb(GAL C). Niño: calcificaciones periventriculares y yuxtacorticales, desmielinización generalizada. AE GALC disminuida. Panel de secuenciación 2 variantes patogénicas en GALC c.331G>A(p.Gly11Ser) y c.155delG(p.Gly52Alafs*20).

Conclusión(es): En el casos de la niña se concluyó diagnóstico por niveles elevados de psicovina y deleción en GALC. En el niño la presencia de 2 variantes junto con actividad enzimática reducida apoyarían su patogenicidad. La medición de psicovina se considera un marcador útil complementario en casos de disminución de actividad enzimática de GALC. El diagnóstico en estos pacientes requiere desarrollo de habilidades clínicas para sospechar la entidad y conocer los estudios complementarios y de diagnóstico con mayor rendimiento para este trastorno.



CUADRIPARESIA ESPASTICA EN LA LEUCODISTROFIA DE CELULAS GLOBOIDES: EL CASO DE DOS LACTANTES CON ENFERMEDAD DE KRABBE.

Delgado-Moreno Luis Bernardo, Esparza-García Eduardo.
Hospital de Pediatría CMNO, IMSS.
Correo electrónico: drdelgado.84@gmail.com, eduardoesparzagenetica@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Krabbe (MIM #245200), o de células globoides, es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso central y periférico, perteneciente al grupo de enfermedades **esfingolipidosis**. Incidencia aproximada: 1:400,000 nacimientos.

- **ETIOLOGÍA:** Causada por variantes patogénicas en el gen **GALC** con locus 14q31.1, codifica para la enzima galactocerebrosidasa lisosomal (galactosilceramidasa).
- **CUADRO CLÍNICO:** alteraciones visuales y motoras: retraso psicomotor, problemas de alimentación, atrofia de nervio óptico y rigidez generalizada. De forma temprana en 4-5 meses, irritabilidad extrema, fiebre episódica, hipertonia de extremidades, espasticidad e hipersensibilidad a estímulos; rápida progresión con regresión de hitos del desarrollo y muerte en infancia temprana o lactancia. **5 formas clínicas de presentación: lactante temprano, lactante tardío, inicio tardío, adolescente y adulto.**
- **NEUROIMAGEN:** desmielinización del sistema nervioso central y periférico, la resonancia magnética es una herramienta necesaria para la identificación de lesiones, con cambios progresivos de sustancia blanca central y patología cerebelosa típica, involucrando núcleo dentado en formas de inicio temprano.
- **DIAGNÓSTICO:** la **psicosina**, uno de los 3 sustratos de GALC, es un biomarcador útil, puede identificar pacientes con inicio temprano y tardío, monitorización de pacientes. El diagnóstico molecular confirma la etiología a través de **secuenciación del gen GALC**.
- **TRATAMIENTO:** históricamente **paliativo** con trasplante de células madre hematopoyéticas, mostrando progresión lenta de secuelas neurológicas. Actualmente se han reportado en **modelos caninos** la eficacia de **AAV9 intratecal** con buenos resultados.
- **PRONÓSTICO:** la sobrevida mediana es de 2 años.

OBJETIVO

Dar a conocer el caso de dos lactantes con enfermedad de Krabbe de inicio temprano de la UMAE Hospital de Pediatría del IMSS CMNO.



Figura 1. Paciente 6 meses con espasticidad notoria en extremidades superiores, distensión abdominal, y asistencia con tubo de alimentación.

CASO CLÍNICO 1

- ❖ Nina 6 meses con diagnóstico de cuadriparesia espástica. **AHF:** sin relevancia, se niega consanguinidad. **APN:** embarazo normoevolutivo, obtenida por parto eutócico a las 41 semanas. **APP:** al mes de vida con irritabilidad constante, espasticidad en pies y rodillas, en 2 días progresa a manos y codos, con vómito y fiebre no cuantificada, continua con espasticidad y con trastorno de mecánica de deglución. **DPM:** no fija la mirada, no sigue objetos, no sosten cefálico, no libera vía aérea, libera pulgares, no escalada. **EF:** peso -3DE, talla -3DE, no dismorfias evidentes, no visceromegalias, genitales bien diferenciados, no respuesta coelocopalpebral, Sistema motor con tono aumentado con limitación de movimiento de hombro, hiperreflexia +++ sin clonus, respuesta plantar extensora. (Ver figura 1).
- ❖ **TAC de cráneo:** calcificaciones de ganglios basales. **IRM cerebro** con hipoplasia de cuerpo caloso, quiste de fosa posterior, lesiones desmielinizantes hiperintensidades cerebelosas, corona radiada, ganglios basales y astas frontales. (Ver figura 2).
- ❖ **Niveles de psicosina** en sangre seca 108 (normal <3). **Delección** de 30 kb.

CASO CLÍNICO 2

- Niño 7 meses con diagnóstico de epilepsia y retraso psicomotor. **AHF:** sin relevancia, se niega consanguinidad y endogamia. **APN:** embarazo normoevolutivo, obtenida a las 38 semanas, peso 2,845 g, talla 43 cm. **DPM:** no sosten cefálico, hipotonía, espasticidad, no sigue objetos con la Mirada. **APP:** nistagmus a las 2 semanas, hipotonía, a los 4 meses con espasticidad en extremidades. **EF:** peso -2.12DE, talla -3.32DE, microcefalia, no dismorfias evidentes, no visceromegalias, genitales bien diferenciados, extremidades con tono muscular aumentado, trofismo normal, dystonia facial postural, hiperreflexia +++ sin clonus.
- **TAC cráneo:** hipoplasia de cuerpo caloso, calcificaciones corticales y yuxtacorticales. **IRM cerebro** desmielinización generalizada. (Ver figura 3)
- **EEG** con hipsarritmia. **TORCH:** normal.
- **Hexaminidasa A y B:** normales. **Determinación enzimática** de GALC disminuida.
- **Panel de secuenciación** para leucodistrofias con 2 variantes: 1) c.331G>A (p.Gly111Ser) y 2) c.155del (p.Gly52Alafs*20).

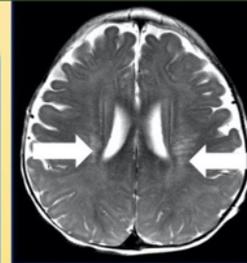


Figura 2. Resonancia magnética axial donde se observa desmielinización de sustancia blanca en ganglios basales (flechas).

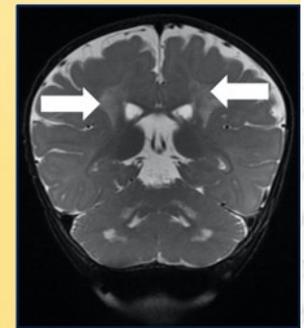


Figura 3. Resonancia magnética corte coronal con lesiones desmielinizantes observables de predominio en ganglios basales (flechas).

CONCLUSIONES

- ✓ La enfermedad de Krabbe es una entidad que podría incluirse como parte del **tamiz neonatal**.
- ✓ La medición de **psicosina** se considera un marcador útil complementario en casos de disminución de actividad enzimática de GALC aunque no reemplaza la medición de actividad enzimática por su practicidad y rápida realización.
- ✓ El diagnóstico de estos pacientes requiere desarrollo de habilidades clínicas para sospechar la entidad y conocer los estudios complementarios y de diagnóstico con mayor rendimiento para este trastorno.
- ✓ El conocimiento de las distintas formas clínicas de presentación de la enfermedad es importante no solo para un diagnóstico oportuno, asesoramiento al paciente y familia, sino también con respecto a terapias potenciales disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guenzel A.J. et al. American College of Medical Genetics and Genomics. 2020; 1-11.
2. Krieg S.I et al. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020; 15:243.
3. Bradbury A.M. et al. The Journal of Clinical Investigation. 2020; 130(9): 4906-4920.
4. Herbst Z. et al. Int. J. Neonatal Screen. 2020; 6(29): 1-7.
5. Beltran-Quintero M.L. et al. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019; 14:46.

GEM-11 Delección Intersticial del cromosoma 13 que incluye al gen RB1: caracterización clínica y citogenética molecular

Ilse Gabriela Ochoa Mellado, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Daniel Alejandro Martínez Anaya, Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría | Victoria del Castillo Ruíz, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Camilo Ernesto Villarroel Cortes, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | ilsegabriela359@hotmail.com

Introducción: La delección del brazo largo del cromosoma 13 se asocia con un amplio espectro fenotípico dependiendo del tamaño y la localización de la región deletada. Puede incluir discapacidad intelectual, dismorfias craneofaciales, malformaciones congénitas y cuando incluye la pérdida de RB1, un elevado riesgo de retinoblastoma. En la mayoría de los casos lo que lleva a la sospecha de esta entidad es la presencia de esta neoplasia en un paciente dismorfológico. Reportamos a un paciente con delección (13)(q14.2q22), cuyo motivo de estudio fue la presencia de dismorfias y retraso global del neurodesarrollo, sin presencia de retinoblastoma hasta el momento.

Objetivo(s): Describir los hallazgos clínicos y de citogenética molecular de paciente con delección 13q que incluye RB1.

Material(es) y Método(s): Evaluación clínica. Análisis con bandas GTG y FISH con sonda LSI RB1 (Oncor), y subtelomérica 13q (Vysis) en sangre periférica. Consentimiento informado. Revisión de la literatura.

Resultado(s): Masculino de 4 años, embarazo normoevolutivo, cesárea a las 38 SDG por malposición. Retraso global del neurodesarrollo de predominio en lenguaje. A la EF: peso: p50, talla: p10-25, pc: p19, epicanto, filtrum marcado, nariz bulbosa, labio inferior grueso y evertido, hernia inguinal. Cariotipo del paciente 46,XY,del(13)(q14.2q22) en 50 metafases, cariotipo de la madre normal, padre no disponible. FISH reveló delección monoalélica de RB1 e integridad subtelomérica del cromosoma 13: 46,XY, del(13)(q14.2q22).ish del(13)(q14.2q22)(RB1-, VIJyRM20002+)[15].

Conclusión(es): Del 5% al 15% de los pacientes con retinoblastoma son heterocigotos para una delección grande que incluye RB1. La pérdida de RB1 tiene una penetrancia alta. Los datos fenotípicos del paciente son compartidos con lo reportado en delección 13q proximal. Se espera una discapacidad intelectual leve a moderada. El paciente debe vigilarse por el riesgo de retinoblastoma hasta los 8 años, y posteriormente de osteosarcoma, pinealomas, sarcomas de tejido blando, melanomas y leucemia linfocítica crónica.



DELECIÓN INTERSTICIAL DEL CROMOSOMA 13 QUE INCLUYE AL GEN *RB1*: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y CITOGENÉTICA MOLECULAR



Ilse Gabriela Ochoa Mellado¹, Victoria Del Castillo Ruiz², Daniel Martínez Anaya², Camilo E. Villarroel Cortes².

1) Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría. 2) Laboratorio de Genética y Cáncer. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Email: ilsegabriela359@hotmail.com, camiloecv@yahoo.com

Palabras clave: delección intersticial, cromosoma 13, retinoblastoma

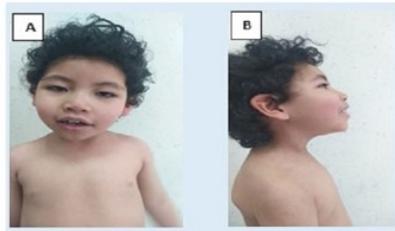
INTRODUCCIÓN: Las delecciones en 13q provocan un amplio espectro fenotípico dependiendo del tamaño y la localización de la región deletada [1]. En la mayoría de los casos lo que lleva a la sospecha de esta entidad es el hallazgo de retinoblastoma en un paciente dismórfico [1]. Reportamos a un paciente con delección en 13q que incluye al gen *RB1* y que cursa con dismorfias y retraso global del neurodesarrollo, aún sin presencia de retinoblastoma.

OBJETIVO: Describir los hallazgos clínicos y de citogenética molecular de paciente con delección 13q que incluye *RB1*.

METODOLOGÍA: Evaluación clínica. Análisis con bandas GTG y FISH con sonda LSI *RB1* (Oncor), y subtelomérica 13q (Vysis) en sangre periférica. Revisión de la literatura.

RESULTADOS: Masculino de 4 años, embarazo normo-evolutivo, cesárea a las 38 SDG por malposición. Retraso global del neurodesarrollo de predominio en lenguaje. Peso: p50, talla: p10-25, pc: p19, dismorfias faciales y corporales (**Figura 1 A y B**).

Figura 1. Fenotipo clínico del paciente. A) cejas prominentes, epicanto, filtrum marcado, nariz con puente ancho y punta bulbosa, boca grande, teletelia B) labio inferior grueso y evertido.



- El cariotipo del paciente fue 46,XY,del(13)(q14.2q22) en 50 metafases 450-550B (**Figura 2A**) ambos progenitores tuvieron cariotipo normal.
- El FISH reveló la delección monoalélica del gen *RB1* (**Figura 2B**) y la integridad subtelomérica de 13q (**Figura 2C**).
- El análisis por citogenética molecular permitió reinterpretar el cariotipo como: 46,XY,del(13)(q14.2q22).ish del(13)(q14.2q22)(*RB1-VIlyRM20002+*)[50] (**Figura D**). El paciente presenta delección proximal de 13q con pérdida del gen *RB1*.
- Las delecciones de 13q se clasifican en 3 grupos con base en correlaciones genotipo-fenotipo (**Figura 3**) [2]. Nuestro paciente pertenece al grupo 1 y comparte el fenotipo facial característico de éste grupo. (**Tabla 1**).
- Los pacientes del grupo 1 se caracterizan por la inconsistencia de retinoblastoma. En una cohorte de pacientes con delecciones de 13q que incluyen a *RB1* se observó que 38.9% de los pacientes con delecciones mayores a 1Mb presentaron una expresión fenotípica mínima de retinoblastoma, siendo de tipo unilateral o ausente [2].

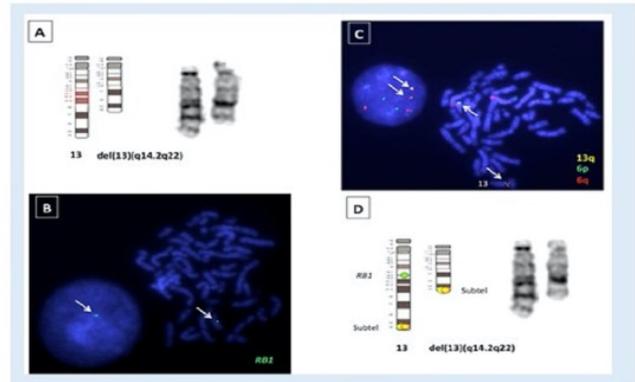


Figura 2. Análisis citogenético. A) Cariotipo parcial del paciente. B) FISH con sonda para el gen *RB1* (flechas blancas) C) FISH con sonda para subtelomeros de 13q (flechas blancas), 6p y 6q D) Cariotipo parcial del paciente con interpretación por citogenética molecular.

Figura 3. Subgrupos de pacientes con delección 13q. Grupo 1: delección proximal a 13q32. Grupo 2: delección 13q32. Grupo 3: delección distal a 13q32. Tomado y modificado de Lance *et al.*, (2007).

Tabla 1. Comparación de Hallazgos Fenotípicos. Reporte de literatura vs reporte de caso.

Características clínicas	Delecciones 13q Grupo 1	Nuestro paciente
Discapacidad intelectual leve a moderada	+	Retraso global del neurodesarrollo
Cejas prominentes	+	+
Puente nasal ancho	+	+
Nariz bulbosa	+	+
Filtrum largo	+	+
Macrostomía	+	+
Labio inferior grueso	+	+
Retinoblastoma inconsistente.	+	+

- De acuerdo con Lance *et al.*, 2007, es posible que la pérdida de genes vecinos a *RB1* se asocie a la penetrancia incompleta en estos pacientes, en comparación con aquellos que desarrollan retinoblastoma a causa de mutaciones inactivadoras en *RB1*.

CONCLUSIONES: La caracterización de la delección mediante citogenética molecular permitió delinear el espectro fenotípico del paciente y contribuyó al asesoramiento genético preciso.

Se espera discapacidad intelectual en el paciente y se debe continuar su vigilancia por el riesgo de retinoblastoma hasta los 8 años, y posteriormente por riesgo de osteosarcoma, pinealomas, sarcomas de tejido blando, melanomas y leucemia linfocítica crónica.

Bibliografía:

- E. I. Lance, et al. Expansion of the Deletion 13q Syndrome Phenotype: A Case Report. *Journal of Child Neurology* (2007) 22, 1124-1127.
- D. Mitter, et al. Lohmann. Genotype-phenotype correlations in patients with retinoblastoma and interstitial 13q deletions. *European Journal of Human Genetics* (2011) 19, 947-958

GEM-12

Diagnóstico clínico y radiográfico de Síndrome Rothmund-Thompson: Reporte de caso

Edwin Christian Silva Pazos, *IMSS UMAE Hospital de Pediatría CMNO* | Eduardo Esparza García, *IMSS UMAE Hospital de Pediatría CMNO* | drsteps@hotmail.com

Introducción: El síndrome Rothmund-Thompson (SRT) es una genodermatosis autosómico recesiva asociada a inestabilidad cromosómica y predisposición a neoplasias. En la actualidad existen menos de 400 casos reportados en la literatura, presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas; el dato más característico es el eritema cutáneo en zonas expuestas al sol en los primeros 2 años de vida, las cuales evolucionan a una poiquilodermia crónica post-inflamatoria. Otras manifestaciones clínicas incluyen retraso en el crecimiento, hiperqueratosis, cabello, cejas y pestañas escasas, envejecimiento prematuro, alteraciones esqueléticas, cataratas juveniles y osteosarcoma.

Objetivo(s): Presentar un reporte de caso de un paciente con diagnóstico clínico de SRT.

Material(es) y Método(s): Niña de 6 años, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Desde el nacimiento presenta ausencia de vello corporal, a los 2 años con dermatosis eritematosa en frente, mejillas y dorso de pies, además de poiquilodermia, microdoncia, oligodoncia, dientes cónicos, uñas cortas con displasia ungueal. El perfil radiográfico muestra platispondilia, acortamiento de segundas y quintas falanges, metacarpo corto, líneas de detención metafisario, encorvamiento de radio bilateral, ausencia de rotulas bilateral. El diagnóstico clínico se basa en la edad de inicio, distribución y apariencia de poiquilodermia, asociado a 2 de los siguientes signos; cabello, cejas o pestañas escasas, talla baja, alteraciones óseas, alteraciones dentales o ungueales, hiperqueratosis, catarata y cáncer.

Resultado(s): Paciente cuenta con poiquilodermia, cabello escaso, talla baja, microdoncia y oligodoncia, ausencia de rotulas con lo que se integra el diagnóstico clínico de SRT.

Conclusión(es): Nuestro paciente cumple con criterios clínicos de RTS. Al ser una condición autosómico recesiva los padres serán portadores obligados con un riesgo de recurrencia de 25%. El diagnóstico de SRT es fundamentalmente clínico considerando que en 30% de los casos no se encuentra variantes patogénicas en los genes involucrado (RECQL4 y ANAPC1), sin embargo, sería ideal la realización de estudios moleculares para brindar un asesoramiento integral.

Diagnóstico clínico y radiográfico de Síndrome Rothmund-Thompson: Reporte de caso.

Edwin Christian Silva Pazos, Eduardo Esparza García, Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente

drsteps@hotmail.com, eduardoesparzagenetica@gmail.com.

Introducción. El síndrome Rothmund-Thomson (SRT) es una genodermatosis rara, autosómica recesiva con una amplia expresividad clínica, se caracteriza por una fase aguda de eritema cutáneo el cual aparece durante los primeros 2 años de vida con predominio en zonas expuestas a sol y una fase crónica postinflamatoria con atrofia cutánea asociada a zonas de hipo/hiperpigmentación (poiquilodermia)^[1,2], en la actualidad existen alrededor de 400 casos reportados en la literatura. Otras manifestaciones clínicas incluyen retraso en el crecimiento, hiperqueratosis, cabello, cejas y pestañas escasas, envejecimiento prematuro, alteraciones esqueléticas, cataratas juveniles y osteosarcoma^[3]. Es causada por variantes patogénicas homocigotas o heterocigoto compuesto en los genes **RECQL4** o **ANAPC1** involucrados en la reparación de ruptura de doble cadena del DNA

Objetivo. Presentación de reporte de caso de una niña con diagnóstico clínico-radiográfico de Síndrome Rothmund-Thomson.

Resumen del caso y métodos. Niña de 6 años, sin antecedentes de importancia, al nacimiento se identifica ausencia de vello corporal. A los 2 años presenta dermatosis eritematosa en frente, mejillas y dorso de los pies la cual evoluciona a máculas hipopigmentadas.

A la exploración física: Presenta talla baja Z-Score -5.41 poiquilodermia generalizada, cabello muy escaso, telangiectasias occipitales, frente estrecha, cejas escasas, base de la nariz ancha, microdoncia, dientes con forma cónica, telangiectasias en dorso de manos y pies, uñas cortas con displasia ungueal (Fig.1).



Figura 1. Manifestaciones clínicas de paciente.

Perfil radiográfico. Muestra platispondilia, incurvación de radio bilateral, acortamiento de segundas y quintas falanges, metacarpo corto, fémur y tibia con líneas de detención del crecimiento metafisiario, ausencia de rotula bilateral (Fig.2).



Figura 2. Perfil radiográfico.

Metodología y Resultados. El diagnóstico clínico se basa en la edad de inicio, distribución y apariencia de poiquilodermia, asociado a 2 de los siguientes signos; cabello, cejas o pestañas escasas, talla baja, alteraciones óseas, alteraciones dentales o ungueales, hiperqueratosis, catarata y cáncer, los cuales cumple nuestro paciente por lo que se puede integrar dicha condición^[4].

Conclusiones. El diagnóstico de SRT puede realizarse de manera fundamentalmente clínica, al ser esta una condición autosómica recesiva los padres se considerarían portadores obligados por lo que contarán con un riesgo de recurrencia del 25%^[4]. Sería ideal la realización de estudios moleculares complementarios para la identificación de variantes en los genes asociados con el fin de brindar un mejor asesoramiento y seguimiento de la paciente^[4].

Bibliografía

- 1.- Larizza, L., Magnani, I., & Roversi, G. (2006). Rothmund-Thomson syndrome and RECQL4 defect: Splitting and lumping. *Cancer Letters*, 232(1), 107-120. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.07.042>
- 2.- Colombo, E., Locatelli, A., Cubells Sánchez, L., Romeo, S., Elcioglu, N., Maystadt, I., Esteve Martínez, A., Sironi, A., Fontana, L., Finelli, P., Gervasini, C., Pecile, V., & Larizza, L. (2018). Rothmund-Thomson Syndrome: Insights from New Patients on the Genetic Variability Underpinning Clinical Presentation and Cancer Outcome. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1103. <https://doi.org/10.3390/ijms19041103>
- 3.- Lu, L., Jin, W., & Wang, L. L. (2017). Aging in Rothmund-Thomson syndrome and related RECQL4 genetic disorders. *Ageing Research Reviews*, 33, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.002>
- 4.- Larizza et al.: Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010 5:2

GEM-13

Displasia ósea por variante en COL2A1. Un reto en su correlación fenotípica

Gerardo Rodríguez González, INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA | Karol Carrillo Sánchez, INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA | Carolina Molina Garay, INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA | Marco Jiménez, INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA | Leonardo Flores Lagunes, INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA | Alan Caro Contreras, INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA | Natalia Flores Estrada, INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA | Victoria Del Castillo Ruiz, INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA | Carmen Aláez Versón, INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA | Esther Lieberman Hernández, INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA | harry_aq@hotmail.com

Introducción: Se han reportado ~460 variantes patogénicas en COL2A1 relacionadas con un grupo de padecimientos denominados Colagenopatías tipo II (MIM #120140) que abarca desde formas letales (Acondrogénesis tipo II) hasta formas más leves (Stickler tipo I). La correlación genotipo-fenotipo tan amplia representa un reto en la clasificación de los casos reportados.

Objetivo(s): Descripción de una nueva displasia ósea asociada a variante en COL2A1.

Material(es) y Método(s): Masculino de 7 años. G1/1. Padres sanos, jóvenes. Endogamia positiva, consanguinidad negada. Talla al nacer Z-3.11. Neurodesarrollo normal. Somatometría actual: talla Z-6.21. Peso Z-2.74. PC Z-2. Cursa con macrocráneo relativo, tórax corto, hiperlordosis lumbar, rodillas prominentes en flexión, manos y pies pequeños. Audición y visión normales. 1. Descripción fenotípica del caso. 2. Realización de serie ósea. 3. Búsqueda del gen responsable mediante secuenciación masiva. 4. Correlación genotipo-fenotipo. 5. Análisis de la literatura.

Resultado(s): La serie ósea evidenció: silla turca en "J", ensanchamiento de costillas, metáfisis y metacarpos, pelvis ancha y redondeada. El estudio molecular demostró variante patogénica en estado heterocigótico en el gen COL2A1NM_001844.4:c.4129delTinsGGA, que origina el cambio en la proteína NP_001835.3:(p.Phe1377GlyfsTer59), afectando los dominios de colágena fibrilar NC1 y el dominio de residuos de unión amino.

Conclusión(es): El paciente cursa con una Colagenopatía tipo II por variante en COL2A1, la cual ya fue reportada por nuestro grupo en Varsome. La búsqueda sistemática en diferentes bases de datos (Clinvar, Polyphen, Varsome, GNOMAD y 1000genomes) demostró que esta variante no había sido reportada previamente. Se propone que se trate de una Colagenopatía tipo II con fenotipo inusual difícil de clasificar según la nosología actual.



DISPLASIA ÓSEA POR VARIANTE EN COL2A1.

Un reto en su correlación fenotípica.

Gerardo Rodríguez¹, Leonardo Flores², Karol Carrillo³, Carolina Molina², Marco Jiménez², Alan Caro², Natalia Flores², Victoria del Castillo¹, Carmen Aláez², Esther Lieberman¹.

1. Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría. 2. Laboratorio de Diagnóstico Genómico. INMEGEN.

harry_aq@hotmail.com, estherlieberman@yahoo.com.mx

Palabras clave: displasia ósea, COL2A1, colagenopatía tipo II



GEM-13

Introducción. Se han reportado 585 variantes patogénicas en COL2A1 (HGMD prof. Oct 2020) relacionadas con un grupo de padecimientos denominados Colagenopatías tipo II (MIM #120140) que abarcan desde formas letales (Acondrogénesis tipo II) hasta formas más leves (Stickler tipo I) (Tabla1). La correlación genotipo-fenotipo tan heterogénea representa un reto en la clasificación de los casos.

Objetivo. Descripción de una displasia ósea asociada a una variante deletérea heterocigota en COL2A1.

Material. Masculino de 7 años, única gesta de padres sanos, jóvenes. Endogamia positiva, consanguinidad negada. Talla al nacer Z=-3.11. Neurodesarrollo normal. Somatometría actual: talla Z=-6.21. Peso Z=-2.74. PC Z=-2. Presenta macrocráneo relativo, tórax corto y prominente (a-b), hiperlordosis lumbar, rodillas prominentes en flexión, deformidad de miembros superiores (a-c), manos y pies pequeños (a-c). Audición y visión normales.

Métodos. 1. Descripción fenotípica del caso. 2. Realización de serie ósea. 3. Secuenciación de exoma clínico y sub-análisis de un panel de displasias óseas. 4. Correlación genotipo-fenotipo. 5. Análisis de la literatura.



Fig 1 (a-j). Correlación clínica radiológica del paciente

Resultados. La serie ósea evidenció: silla turca en "j" (f-g), ensanchamiento de costillas (d, e), metafisis y metacarpos (h-j), pelvis ancha y redondeada (j). El estudio molecular identificó una variante patogénica en estado heterocigótico en el gen COL2A1(NM_001844.4):c.4129delTinsGGA, que origina el cambio en la proteína (p.Phe1377GlyfsTer59), afectando los dominios de colágena fibrilar NC1 y el dominio de residuos de unión amino.

Discusión. El paciente cursa con una Colagenopatía tipo II relacionada a COL2A1. La búsqueda sistemática en diferentes bases de datos (ClinVar, Varsome, exomas y genomas de gnomAD, HGMD profesional y 1000genomas) demostró que esta variante no había sido reportada previamente, además los hallazgos clínico radiológicos del paciente no permiten clasificarlo en las enfermedades asociadas a variantes descritas en el gen, por lo que pudiera ser una nueva colagenopatía tipo II.

Conclusión. Proponemos que se trata de una Colagenopatía tipo II, con un fenotipo inusual y, difícil de clasificar según la nosología actual.

Clasificación	Enfermedad	OMIM	# de casos
Letal	Acondrogenesis tipo II	200 610	54
	Displasia esquelética platispondilica	151 210	12
Involucro espinal	Displasia espondilo-epifisaria congénita	183 900	89
	Displasia espondilo-epi-metafisaria	184 250	18
	Displasia espondilo-periférica	271 700	7
	Displasia espondilo-epifisaria tardía	-	2
	Displasia espondilo-epifisaria Stanescu	-	3
	Displasia espondilo-metafisaria Sutcliffe	184 255	2
	Espondilo-artropatía	-	2
Huesos largos y articulaciones	Displasia Kniest	156 550	29
	Osteoartritis temprana	-	12
	Necrosis avascular de la cabeza femoral	608 805	9
	Enfermedad de Legg-Calve-Perthes	150 600	5
	Displasia epifisaria múltiple	132 450	3
Manifestaciones oculares	Síndrome Stickler tipo I	108 300	388
	Miopía de alto grado temprana	-	10
	Enfermedad de Wagner	143 200	2
Inusuales	Disespondiloecondromatosis	-	4
	Displasia Checa	609 162	3
	Displasia otespondilomegaepifisaria	215 150	1

Clasificación de enfermedades asociadas a variantes en COL2A1 (Modificado de Zhang B, et al. 2020)

Bibliografía.

- VarSome: The Human Genomic Variant Search Engine. Christos Kopanos, Vasilis Tsiolkas, Alexandros Kouris, Charles E. Chapple, Monica Albarca Aguilera, Richard Meyer, and Andreas Massouras. Oxford Bioinformatics, bty897, 30 October 2018.
- Nenna, Raffaella et al. "COL2A1 Gene Mutations: Mechanisms of Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita." The application of clinical genetics vol. 12 235-238. 4 Dec. 2019.
- Zhang, Boyan et al. "Integrated analysis of COL2A1 variant data and classification of type II collagenopathies." Clinical genetics vol. 97,3 (2020): 383-395.

GEM-14 Distrofia de Cinturas por variante patogénica en CAPN3 como diagnóstico diferencial de Distrofia Muscular de Duchenne: un reto diagnóstico

Mariana Luna Alvarez, Instituto Nacional de Pediatría | Emiy Yokoyama Rebollar, Instituto Nacional de Pediatría | Esther Lieberman Hernández, Instituto Nacional de Pediatría | Victoria del Castillo Ruíz, Instituto Nacional de Pediatría | mariana_luna93@hotmail.com

Introducción: Las Distrofias Musculares de Cinturas son un grupo de enfermedades musculares y son los principales diagnósticos diferenciales de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

Objetivo(s): Reportar caso de calpainopatía previamente diagnosticado como DMD.

Material(es) y Método(s): Paciente de 13 años, único afectado en la familia, con historia de debilidad progresiva proximal de miembros superiores e inferiores que inició a los 3 años. A la exploración física, llamaba la atención la ausencia de hipertrofia de gastrocnemios; perdió la deambulación a los 11 años, ha perdido hitos motores y lectoescritura en los últimos 2 años. Se realizó biopsia muscular extraINP, reportada como compatible con DMD, lo cual retrasó el diagnóstico final del paciente hasta su llegada al Instituto. Se realizó PCR multiplex y MLPA del gen DMD extra INP que se reportaron negativos. A su ingreso al INP, la medición de CPK fue >10,000 y EMG se reportó con patrón miopático. Se extendió abordaje con panel de genes relacionados con distrofias musculares con el laboratorio Quest Diagnostics, previo consentimiento informado.

Resultado(s): Se encontró variante patogénica en estado heterocigoto en el gen CAPN3: c.1468C>T (p.Arg490Trp), que codifica para la proteína calpaína, indispensable para la función muscular. La calpainopatía puede heredarse tanto de forma AD como AR, en el caso de esta variante, se ha descrito como AD y al estar ambos padres sanos podemos asumir que se trata de una variante de novo en el paciente.

Conclusión(es): En pacientes con diagnóstico clínico de DMD en quienes los estudios moleculares se hayan reportado como negativos, se debe considerar la realización de un panel de genes relacionados con otras distrofias, para brindar asesoramiento genético de certeza y brindar un seguimiento integral.



Distrofia de Cinturas por variante patogénica en CAPN3 como diagnóstico diferencial de Distrofia Muscular de Duchenne: un reto diagnóstico

Mariana Luna Álvarez(1), Esther Lieberman Hernández(1), Victoria del Castillo Ruíz(1), Emiy Yokoyama Rebollar(1)
 1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.
 mariana_luna93@hotmail.com

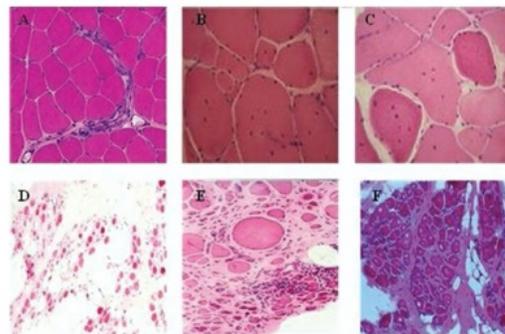
Palabras clave: Calpaína, Distrofias de cinturas, DMD

Introducción. Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades primarias degenerativas del músculo que resultan en debilidad muscular progresiva y una biopsia muscular con datos de destrucción tisular. Se han identificado más de 40 genes involucrados con estas patologías hereditarias. Las distrofias musculares de cinturas son un grupo de distrofias que se presentan después del nacimiento y son los principales diagnósticos diferenciales de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

Objetivos: Reportar caso de calpainopatía previamente diagnosticado como DMD.
Presentación del caso: Paciente de 13 años, único afectado en la familia, con historia de debilidad progresiva proximal de miembros superiores e inferiores que inició a los 3 años. A la exploración física, llamaba la atención la ausencia de hipertrofia de gastrocnemios; perdió la deambulación a los 11 años, ha perdido hitos motores y lectoescritura en los últimos 2 años.

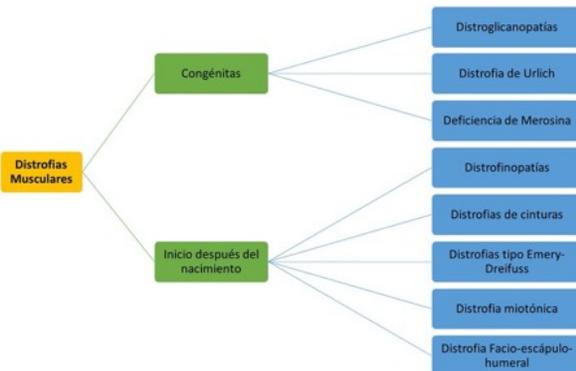
Resultados. Se encontró variante patogénica en estado heterocigoto en el gen CAPN3: c.1468C>T (p.Arg490Trp), que codifica para la proteína calpaína, indispensable para la función muscular. La calpainopatía puede heredarse tanto de forma AD como AR, en el caso de esta variante, se ha descrito como AD y al estar ambos padres sanos, lo más probable que se trata de una variante *de novo* en el paciente, sin embargo, se debe realizar el estudio en los mismos.

Figura 2. Ejemplos de biopsia muscular normal (A) y biopsias que muestran datos distróficos (B y C) y cambios distróficos severos con sustitución por tejido fibro-adiposo en diferentes grados (D, E, F).



Tomado de: Coral VRM, et al. Rev Esp Med Quir. 2010;15(3):152-160.

Figura 1. Clasificación de las Distrofias Musculares



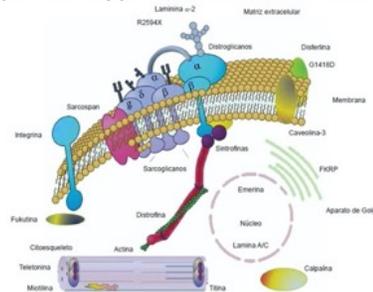
Material y Métodos: Se realizó biopsia muscular extraINP, reportada como compatible con DMD por una acentuada variación anormal en el diámetro de ambos tipos de fibras musculares, predominancia de fibras tipo 1 y deficiencia de tipo 2, fibras en necrosis escasas, infiltrado inflamatorio en intersticio focal y disperso, fibrosis intersticial y perimio engrosado, cambios arquitecturales con “fibras anilladas” y “fibras apollilladas”, incremento de glucógeno en algunas fibras, respuesta anormal a inmunoreactividad con aplicación de anti-distrofinas fue anormal; lo cual retrasó el diagnóstico final del paciente hasta su llegada al Instituto. Se realizó PCR multiplex y MLPA del gen DMD extra INP que se reportaron negativos. A su ingreso al INP, la medición de CPK fue >10,000 y EMG se reportó con patrón miopático. Se extendió abordaje con panel de genes relacionados con distrofias musculares con el laboratorio Genzyme, previo consentimiento informado de los padres del paciente.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio y gabinete necesarios en el diagnóstico de Distrofias Musculares

Estudio	Resultado esperado en Distrofias musculares
CPK	Elevada (5-80x)
Electromiografía	Patrón miopático
Biopsia muscular	Destrucción y asimetría de fibras musculares, infiltrado inflamatorio.

Discusión. El 30% de las Distrofias musculares de cinturas son calpainopatías, por lo que es un diagnóstico diferencial importante por su frecuencia. Normalmente se hereda de forma autosómico recesiva, son pocos los casos como el de este paciente los que presentan una forma dominante.

Figura 3. Esquema de una fibra muscular que muestra distintos compartimentos y proteínas asociadas con la distrofina



Tomado de: Coral VRM, et al. Rev Esp Med Quir. 2010;15(3):152-160.

Conclusión. En pacientes con diagnóstico clínico de DMD en quienes los estudios moleculares se hayan reportado como negativos, se debe considerar la realización de un panel de genes relacionados con otras distrofias, para brindar asesoramiento genético de certeza y brindar un seguimiento integral.

Agradecimientos: Al laboratorio Genzyme por la realización gratuita del panel de genes que ayudó al diagnóstico del paciente.

Bibliografía: 1. Carter JC, Sheehan DW, Prochoreff A, Binkrant DJ. Muscular Dystrophies. Clin Chest Med. 2018 Jun;39(2):377-389. 2. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2019 Nov 30;394(10213):2025-2038. 3. Liewluck T, Milone M. Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies. Muscle Nerve. 2018 Aug;58(2):167-177. 4. Coral VRM, López HLB, Ruano CLÁ, et al. Distrofias musculares en México: un enfoque clínico, bioquímico y molecular. Rev Esp Med Quir. 2010;15(3):152-160.

GEM-15

Distrofia muscular relacionada a LAMA2: Reporte de caso

Mónica Irad Norméndez Martínez, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Alberto Hidalgo Bravo, Instituto Nacional de Rehabilitación | Jesús Vazquez Briseño, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Nayeli Esquitín Garduño, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Ma Guadalupe Domínguez Escamilla, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Magda Norma Marquez Harper, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | minmmd@gmail.com

Introducción: La Distrofia muscular congénita (DMC) es un grupo muy amplio de trastornos musculares de inicio temprano, siendo la DMC por deficiencia de LAMA2 (DM-LAMA2) la forma más común, con una prevalencia de 1-9/1,000,000 individuos. Patología poco conocida, con patrón de herencia autosómico recesivo, que muestra amplio espectro clínico con formas severas (hipotonía global, deformidad esquelética, incapacidad para deambular/insuficiencia respiratoria), hasta formas de inicio tardío (Distrofia de Cinturas).

Objetivo(s): Reportamos los hallazgos clínico/moleculares de una paciente con DM-LAMA2.

Material(es) y Método(s): Descripción clínica y de los resultados de laboratorio, imagen y gabinete practicados al caso índice.

Resultado(s): Paciente femenino producto de la primera y única gesta. Madre sana y Padre con diagnóstico de NF1, no consanguíneos. En seguimiento por pediatría debido a hipotonía y RDPM. Al año de edad se practica RMN de cráneo identificando múltiples lesiones en sustancia blanca, en la unión cortico-subcortical de predominio fronto-temporal bilateral, hiperintensas en T2 y FLAIR, al igual que elevación de CPK (1,000U/L). Se deriva a Genética por probable Leucodistrofia. A la exploración física con hipotonía global, >6MCCL mayores de 0.5cm y pecas axilares (NF1). EMG con patrón miopático de predominio en MIs. Con rehabilitación logrando sentarse con apoyo a los 11 meses y bipedestación asistida a los 19 meses de edad. No gateo o deambulación. Lenguaje y aprendizaje sin alteraciones. A los 5 años comienza con rigidez en rodillas y codos. Se practica panel molecular mediante NGS para Distrofia Muscular identificando dos cambios en heterocigosis en el gen LAMA2: c.283+1G>A y c.2049_2050delAG (p.Arg683fs), ambos cambios patogénicos, previamente reportados en la literatura.

Conclusión(es): La laminina- α 2 es una proteína expresada en musculo esquelético, miocardio y encéfalo, produciendo manifestaciones diversas. Esta patología debe considerarse en el diferencial tanto de las Distrofias Musculares como en el abordaje de lesiones a sustancia blanca.

DISTROFIA MUSCULAR RELACIONADA A LAMA2: REPORTE DE CASO.

Mónica Irad Norméndez Martínez (1), Alberto Hidalgo Bravo (2), Jesús Vázquez Briseño (1), Nayeli Esquitin Garduño (1), Dominguez Escamilla Ma Guadalupe (1), Marquez Harper Magda Norma (1).
1) Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, 2) Instituto Nacional de Rehabilitación.

minmmd@gmail.com

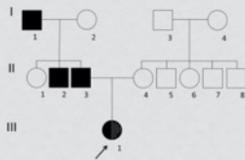
Palabras clave: *Matriz extracelular, Distrofia, Congénita.*

Introducción. La Distrofia muscular congénita (DMC) es un grupo muy amplio de trastornos musculares de inicio temprano (1), siendo la DMC por deficiencia de LAMA2 (DMC-LAMA2) la forma más común (Tabla 1), con una prevalencia de 1-9/1,000,000 individuos (2,3). Patología AR y amplio espectro clínico con formas severas (hipotonía, deformidad esquelética, incapacidad para deambular/insuficiencia respiratoria), hasta formas de inicio tardío (Distrofia de Cinturas).

Reportamos los hallazgos clínico/moleculares de una paciente con DMC-LAMA2.

Material y Métodos. Descripción clínica y de los resultados de laboratorio, imagen y gabinete practicados al caso índice.

Reporte de caso. Paciente femenino producto de la gesta 1/1. Madre sana y Padre con diagnóstico de NF1 (Cuadro 1), no consanguíneos.



Cuadro 1. Árbol genealógico: Presencia de 4 miembros de la familia afectados con NF1 y nuestro caso índice tanto NF1 como DMC.

En seguimiento por pediatría debido a hipotonía y RDPM. Al año de edad se practica RMN Cráneo identificando lesiones sustancia blanca y elevación de CPK (1,000U/L). Se deriva a Genética por probable Leucodistrofia. A la EF con Hipotonía global, >6MCCL mayores de 0.5cm y pecas axilares en relación a NF1 (Figura 1). EMG con patrón miopático de predominio en MIs. Con rehabilitación logrando sentarse con apoyo a los 11/12 y bipedestación asistida a los 19/12. No gateo o deambulación. Lenguaje y aprendizaje sin alteraciones. A los 5 años comienza con rigidez en rodillas y codos. Se practica panel molecular mediante NGS para DM identificando dos cambios en heterocigosis en el gen LAMA2 (patogénicos, previamente reportados en literatura).



Figura 1. Manchas café con leche (a,b) y Pecas axilares (c) en relación a NF1. Rigidez articular en codos (d) relacionada a DMC.

Resultados. RMN cráneo: Múltiples lesiones en sustancia blanca, en la unión cortico-subcortical de predominio fronto-temporal bilateral, hiperintensas en T2 y FLAIR (Figura 2).

Panel para Distrofia Muscular (NGS): Se identifican 2 cambios patogénicos en heterocigosis en el gen LAMA2: c.283+1G>A y c.2049_2050delAG (p.Arg683fs).

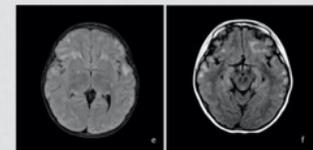


Figura 2. RMN Craneo-T2 a los 5 (e) y 8 años de edad (f) en donde se identifican múltiples lesiones de comportamiento hiperintenso en la unión cortico-subcortical en forma difusa.

Conclusiones. Las DMCs son patologías de baja prevalencia y características clínicas particulares que apoyan en el diferencial (Tabla 2). La laminina- α 2 es una proteína expresada en músculo esquelético, miocardio y encéfalo, produciendo en su deficiencia manifestaciones variables en ellos. Debido a involucro a SNC la DMC-LAMA2 debe considerarse en el abordaje de lesiones a sustancia blanca. Este es el primer caso en el que se reporta la ocurrencia simultánea de NF1 y DMC-LAMA2.

Distrofia Muscular	Prevalencia
Global	16.4:100,000
1. DM Duchenne	1:3,500 varones
2. DM Miocónica	1:20,000
3. DM Facioescápulohumeral	1-4:100,000

Distrofia Muscular Congénita	Prevalencia
Global	0.99:100,000
1. DMC-LAMA2	1-9:1,000,000
2. DMC-Colágeno Tipo VI	0.13-0.77:100,000
3. DMC-Distroglicanos	0.22:100,000

Tabla 1. Prevalencia de distintos tipos de Distrofia Muscular.

DMC	Características	CPK	Genes	Herencia
DMC-LAMA2	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular • Contracturas progresivas • Cambios en sustancia blanca SNC en >6meses • Inteligencia conservada 	>10x	LAMA2	AR
DMC-Ullrich	<ul style="list-style-type: none"> • Contracturas articulares proximales/ Hiperlaxitud distal • Xifosis/ Rigidez espinal tardía • Anomalías cutáneas • Inteligencia conservada 	Normal alta a 4x	COL6A1 COL6A2 COL6A3	AR
Distroglicanopatías	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular severa • Anomalías cerebrales y oculares • Hipertrfia muscular variable • Miocardopatía • Discapacidad intelectual 	>10x	FKTN, FKRP, LARGE, POMT1, POMT2, POMGNT1, otros.	AR

Tabla 2. Tipos mas comunes de DMC y sus hallazgos.

Bibliografía. 1) Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, et al., Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. Ital J. Pediatr. 2016 Aug 31;42(1):78. 2) Kien TT, Vinh SL, Chinh DV, et al., A novel de novo variant of LAMA2 contributes to merosin deficient congenital muscular dystrophy type IA: Case report. Biomed Rep. 2020 Feb;12(2):46-50. 3) Yurchenco PD, McKee KK, Reinhard JR, Rüegg MA. Laminin-deficient Muscular Dystrophy: Molecular Pathogenesis and Structural Repair Strategies. Matrix Biol. 2018 Oct;71-72:174-187.

GEM-16 Expansión del Repetido CAG en el Gen AR y Atrofia Muscular Espino Bulbar: Descripción Clínica-Molecular de Una Serie de Casos

Jazmín Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | jazminarteaga@hotmail.com

Introducción: La atrofia muscular espino bulbar (AMEB) es una entidad multi-sistémica originada por degeneración de las motoneuronas inferiores. Es una enfermedad recesiva ligada al X, con una prevalencia 1/150,000 varones. Se debe a la expansión del trinucleótido CAG en el gen del receptor de andrógenos (AR). El diagnóstico molecular de la AMEB es importante tanto para confirmar la misma, como para la detección oportuna de portadoras

Objetivo(s): 1) Conocer las manifestaciones clínicas más frecuentes en una serie de casos con AMEB. 2) Establecer la presencia de una posible correlación genotipo-fenotipo. 3) Identificar mujeres portadoras en familias con algún varón afectado.

Material(es) y Método(s): Pacientes de la consulta de Genética del INCMNSZ e INNN con diagnóstico de AMEB. La determinación del número de repetidos CAG se realizó mediante secuenciación Sanger. Se recabó información concerniente a la exploración física, estudios de laboratorio y gabinete. Se brindó asesoramiento genético y se invitó, a las mujeres en riesgo, a realizarse estudio de detección de portadoras.

Resultado(s): Quince varones con AMEB provenientes de 9 familias no relacionadas fueron incluidos. Seis eran pacientes del INNN y 9 del INCMNSZ. La edad de inicio tuvo una mediana de 40 años. El tamaño de la expansión CAG fue de 48-57 repetidos, con mediana de 51. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fatiga (14/15), fasciculaciones (14/15), debilidad (13/15), temblor distal (11/15), arreflexia (11/15) y ginecomastia (10/15). Once mujeres se realizaron estudio molecular para determinar su estatus de portadoras, resultando 9 positivas para la expansión CAG

Conclusión(es): Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las asociadas a enfermedad de motoneurona inferior y ginecomastia. No fue posible observar una correlación genotipo-fenotipo. El tamaño de la expansión CAG fue de 48-57 repetidos, de las más altas reportadas en otras poblaciones. La detección de portadoras es importante para el asesoramiento genético apropiado y la toma de decisiones reproductivas de la familia.



Expansión del Repetido CAG en el Gen AR y Atrofia Muscular Espino Bulbar: Descripción Clínica-Molecular de Una Serie de Casos.

Jazmín Arteaga Vázquez*, María A. López Hernández*, David J. Dávila Ortiz de Montellano**, Edwin S. Vargas Caña***, Juan José. Morales Suárez*, Osvaldo M. Mutchinick*. *Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Departamento de Genética y Clínica de Nervio y Músculo, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". jazminarteaga@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espino bulbar (AMEB) es una entidad multi-sistémica originada por degeneración de las motoneuronas inferiores. Es una enfermedad recesiva ligada al X, con una prevalencia 1/150,000 varones. Se debe a la expansión del trinucleótido CAG en el gen del receptor de andrógenos (AR). El diagnóstico molecular de la AMEB es importante tanto para confirmar la misma, como para la detección oportuna de portadoras. Las manifestaciones clínicas de la AMEB se observan en la Figura 1. El tamaño de la expansión va de 7-34 (normal), 35 repetidos es la zona "gris", de 36 a 37 pre-mutación y a partir de 38 repetidos mutación patológica.

OBJETIVOS

- 1) Conocer las manifestaciones clínicas frecuentes en una serie de casos con AMEB.
- 2) Establecer la presencia de una posible correlación genotipo-fenotipo.
- 3) Identificar mujeres portadoras en familias con algún varón afectado.

MATERIAL Y MÉTODOS



Figura 2. Algoritmo de estudio de los casos y familiares, previa obtención del consentimiento informado.

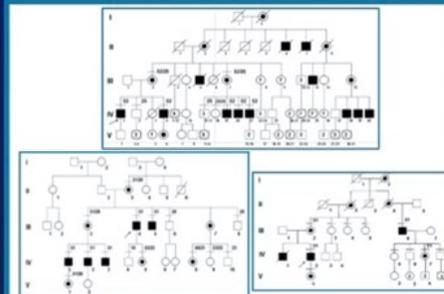


Figura 2. Genealogías correspondientes a 3 de las familias (individuos 1-9) estudiadas, se puede observar a las mujeres portadoras detectadas.

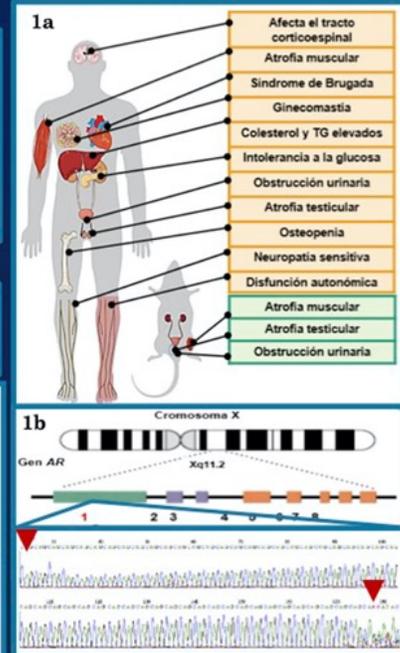


Figura 1a. Manifestaciones clínicas de la AMEB (*J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018;89(8):808-812). Figura 1b Localización de la expansión en el gen AR y electroferograma de un paciente co

RESULTADOS

Manifestaciones	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	TOTAL
Edad inicio	47	40	34	32	46	44	23	67	49	27	33	18	54	33	56	40*
Fatiga	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	14/15
Fasciculaciones	++	++	++	++	+	++	+	+	+	++	+++	+++	-	+	++	14/15
Debilidad	++	++	++	++	+	-	-	++	+	++	+	+	+	++	+	13/15
Tembor	++	++	++	++	++	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	11/15
Arreflexia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	11/15
Ginecomastia	15	19	14	27	12	-	-	+	14	+	-	+	-	-	+	10/15
Disfagia	+	-	++	++	-	-	-	++	+	+	+	+	+	-	-	9/15
Calambres	++	++	++	++	+	+	-	++	+	-	-	-	-	++	-	9/15
CPK elevada	-	-	++	+++	++	-	-	+	+	-	-	+++	-	+	-	7/15
CAG	52	52	52	52	51	51	51	51	51	57	53	52	49	49	48	51*

La edad de inicio de la AMEB tuvo una mediana de 40 años. El tamaño de la expansión CAG fue de 48-57 repetidos, con mediana de 51. La fatiga, las fasciculaciones y la debilidad fueron los síntomas más frecuentes. La ginecomastia es uno de los síntomas más característicos y de aparición temprana.

CONCLUSIONES

- Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las asociadas a enfermedad de motoneurona inferior y la ginecomastia.
- No fue posible observar una correlación fenotipo-genotipo.
- El tamaño de la expansión CAG fue de 48-57 repetidos, de las más altas reportadas en otras poblaciones.
- La detección de portadoras es importante para el asesoramiento genético apropiado y la toma de decisiones reproductivas de la familia.
- El presente estudio resalta la importancia de sistematizar el estudio de enfermedades poco frecuentes como la AMEB y la colaboración interinstitucional.

GEM-17 Haploinsuficiencia de MED13L como causa de discapacidad intelectual en un masculino con deleción de 12q24.21

María Dolores Hernández Almaquer, Facultad de Medicina Campus Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California | dradoloreshdz@gmail.com

Introducción: El gen MED13L codifica una subunidad del complejo co-activador de la transcripción para los genes dependientes de la RNA polimerasa II. Las deleciones o mutaciones con pérdida de función se han relacionado a discapacidad intelectual, problemas del lenguaje y dismorfias; así como cardiopatías congénitas.

Objetivo(s): El objetivo del presente estudio es describir un paciente con discapacidad intelectual y comparar sus características con otros casos reportadas en la literatura.

Material(es) y Método(s): Se trata de un masculino de 1 año 2 meses, referido para evaluación por múltiples dismorfias. Se trata de la gesta 1 de padre de 30 años y madre de 23 años; con un embarazo normoevolutivo, obtenido por parto y egresado como sano; al mes se detecta estrabismo y macroglosia; y a los 3 meses retraso psicomotor. En su evaluación, su peso se encuentra en la p3, su talla por debajo de la p3 y su perímetro cefálico en p50. A la exploración física se observa frente amplia, protruyente, orejas de implantación baja, hipertelorismo, estrabismo convergente, puente nasal deprimido, camptodactilia, dedos espatulados, pliegues aberrantes, teletelia y criptorquidia. Tiene una RM de cerebro normal, edad ósea retrasada, y perfil tiroideo normal. Su microarreglo reporta una deleción en 12q24.21 de 72kb.

Resultado(s): Aunque la deleción es pequeña, abarca los primeros exones de MED13L, abarcando la region N-terminal de la Subunidad 13 del complejo mediador, alterando su función y provocando la haploinsuficiencia del mismo. Los pacientes con deleción de esta región también han reportado retraso del desarrollo, del lenguaje, dismorfias en manos y pies, conducta tipo autista, macroglosia, frente prominente y orejas de implantación baja.

Conclusión(es): Los signos y síntomas del paciente son los descritos en otros individuos con mutaciones de este gen. Este caso ejemplifica la ventaja del uso de las nuevas herramientas de diagnóstico molecular durante el abordaje diagnóstico de pacientes con discapacidad intelectual y dismorfias.

Haploinsuficiencia de *MED13L* como causa de discapacidad intelectual en un masculino con deleción de 12q24.21

María Dolores Hernández-Almaguer¹
¹ Facultad de Medicina Mexicali, UABC

El gen *MED13L* codifica una subunidad del complejo co-activador de la transcripción para los genes dependientes de la RNA polimerasa II. Las deleciones o mutaciones con pérdida de función se han relacionado a discapacidad intelectual, problemas del lenguaje y dismorfias; así como cardiopatías congénitas. El objetivo del presente trabajo es describir un paciente con discapacidad intelectual y comparar sus características con otros casos reportadas en la literatura.

Material(es) y Método(s)

Se trata de un masculino de 1 año 2 meses, referido para evaluación por múltiples dismorfias. Se trata de la gesta 1 de padre de 30 años y madre de 23 años; con un embarazo normoevolutivo, obtenido por parto y egresado como sano; al mes se detecta estrabismo y macroglosia; y a los 3 meses retraso psicomotor.



En su evaluación, su peso se encuentra en la p3, su talla por debajo de la p3 y su perímetro cefálico en p50. A la exploración física se observa frente amplia, protruyente, orejas de implantación baja, hipertelorismo, estrabismo convergente, puente nasal deprimido, camptodactilia, dedos espatulados, pliegues aberrantes, teletelia y criptorquidia. Tiene una RM de cerebro normal, edad ósea retrasada, y perfil tiroideo normal. Su microarreglo reporta una deleción en 12q24.21 de 72kb.

Resultado(s)

Aunque la deleción es pequeña, abarca los primeros exones de *MED13L*, abarcando la región N-terminal de la Subunidad 13 del complejo mediador, alterando su función y provocando la haploinsuficiencia del mismo. Los pacientes con deleción de esta región también han reportado retraso del desarrollo, del lenguaje, dismorfias en manos y pies, conducta tipo autista, macroglosia, frente prominente y orejas de implantación baja.

Conclusión(es)

Los signos y síntomas del paciente son los descritos en otros individuos con mutaciones de este gen. Este caso ejemplifica la ventaja del uso de las nuevas herramientas de diagnóstico molecular durante el abordaje diagnóstico de pacientes con discapacidad intelectual y dismorfias.

Bibliografía:

Mathiesen-Tarrigo P. Is *MED13L*-related intellectual disability a recognizable syndrome? *European Journal of Medical Genetics* 62 (2019) 129–136.
 M van Haelet M. Further confirmation of the *MED13L* haploinsufficiency syndrome. *European Journal of Human Genetics* (2015) 23, 135–138
 Adegbola A. Redefining the *MED13L* syndrome. *European Journal of Human Genetics* (2015) 23, 1308–1317

GEM-19

Miotonía congénita por dos variantes patogénicas en CLCN1: Reporte de caso familiar

Renée Barreda Fierro, Instituto Nacional Pediatría | Liliana Fernández Hernández, Instituto Nacional Pediatría | reneebarreda@gmail.com

Introducción: La miotonía congénita (MC) es la canalopatía de músculo esquelético más frecuente, el gen CLCN1 (MIM *118425), se asocia a MC autosómica recesiva (AR) y dominante (AD), con escasa correlación genotipo-fenotipo.

Objetivo(s): Reportar un caso familiar de MC con genotipo heterocigoto compuesto en CLCN1 y variabilidad intrafamiliar.

Material(es) y Método(s): Hermanos varones de 6 y 13 años, con hipertrofia muscular generalizada y datos clínicos y electrofisiológicos de miotonía, con presentación más grave en el menor. Se realizó secuenciación de nueva generación (Illumina) de 109 genes causales de enfermedades neuromusculares (GRCh37).

Resultado(s): Ambos pacientes presentan un genotipo heterocigoto compuesto en CLCN1:p.[Gly416Glu];[Thr550Met], el menor de ellos además es portador de tres variantes de significado incierto (VUS) en NEB, COL6A1 y DAG1, a diferencia del hermano mayor quien solo porta la VUS en NEB. Las variantes de CLCN1 fueron detectadas en trans en los padres clínicamente sanos, las tres VUS fueron identificadas en la madre.

Conclusión(es): La variante p.Gly416Glu ha sido descrita con herencia AD y p.Thr550Met con herencia AR, sin embargo, se ha reportado un caso familiar con fenotipo leve en el que se consideró AD. Contrario a esto, no se documentó miotonía en el padre portador. Es de notar la presentación más grave en el hermano menor portador de VUS adicionales, en genes asociados a enfermedades neuromusculares, que podrían sugerir un efecto modificador sobre CLCN1, lo cual coincide con lo descrito en literatura sobre la poca correlación genotipo-fenotipo, para lo que se han planteado varias hipótesis, entre las que destacan, la penetrancia disminuida y los modificadores genéticos. La heterogeneidad clínica intrafamiliar podría ser explicada por la coherencia de VUS. Adicionalmente, destacamos la poca correlación del genotipo con el tipo de herencia, enfatizando la importancia de un adecuado asesoramiento genético basado en el estudio molecular extensivo a la familia.



MIOTONÍA CONGÉNITA POR DOS VARIANTES PATOGENICAS EN *CLCN1*: REPORTE DE CASO FAMILIAR

Renée Barreda Fierro¹, Liliana Fernández Hernández². 1. Departamento de Genética Humana. 2. Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

reneebarreda@gmail.com

Palabras clave: *CLCN1*, miotonía congénita

Introducción

La miotonía congénita (MC) es la canalopatía de músculo esquelético más frecuente, con una prevalencia de 1 en 23,000 a 50,000 RNV. Es originada por variantes en el gen *CLCN1* (MIM *118425), este codifica para un canal de cloro en músculo esquelético y presenta herencia autosómica recesiva (AR) y dominante (AD). El cuadro AR se caracteriza por manifestaciones clínicas más graves, con inicio en la infancia asociada a miotonía generalizada e hipertrofia muscular, puede existir también debilidad muscular transitoria. Existe poca correlación genotipo-fenotipo, y las mismas variantes se han asociado a casos AD y AR (1).

Objetivo

Reportar un caso familiar de MC con genotipo heterocigoto compuesto en *CLCN1* y variabilidad intrafamiliar.

Material y Métodos

Hermanos varones de 6 y 13 años, con dificultad para iniciar movimiento desde los 2 y 3 años, respectivamente. A la exploración física ambos con hipertrofia muscular generalizada (Imagen 1), apertura palpebral tardía, fenómeno miotónico a la percusión lingual y músculo tenar, debilidad de tronco y músculo tibial con incapacidad para realizar marcha en talones, dificultad para iniciar marcha y correr que mejora con el calentamiento. Hermano menor con fuerza 4/5 y Gowers positivo; y hermano mayor con fuerza 5/5, Gowers negativo (Tabla 2). Electromiografía (EMG) en ambos con datos compatibles de miotonía. CPK realizada sólo en hermano mayor dentro de rangos normales. Se realizó secuenciación de nueva generación (Illumina) de 109 genes causales de enfermedades neuromusculares (GRCh37).

Resultados

Ambos pacientes presentan un genotipo heterocigoto compuesto en *CLCN1*: p.[Gly416Glu];[Thr550Met], el menor de ellos además es portador de tres variantes de significado incierto (VUS) en *NEB*, *COL6A1* y *DAG1*, a diferencia del hermano mayor quien sólo porta la VUS en *NEB* (Tabla1). Las variantes de *CLCN1* fueron detectadas en *trans* en los padres clínicamente sanos y las tres VUS fueron identificadas en la madre.

	Gen	Variante	Clasificación
Hermano menor	<i>CLCN1</i>	p.[Gly416Glu];[Thr550Met]	Patogénica
	<i>NEB</i>	p.(His785Asn)	VUS
	<i>COL6A1</i>	p.(Lys114Glu)	VUS
	<i>DAG1</i>	p.(Val570Met)	VUS
Hermano mayor	<i>CLCN1</i>	p.[Gly416Glu];[Thr550Met]	Patogénica
	<i>NEB</i>	p.(His785Asn)	VUS

Tabla 1. Variantes en hermanos

	Fenómeno miotónico	Fuerza	Maniobra de Gowers
Hermano menor	+	4/5	+
Hermano mayor	+	5/5	-

Tabla 2. Cuadro clínico



Imagen 1. Hipertrofia muscular en hermano menor (A,B) y hermano mayor (C,D).

Discusión

La variante p.Gly416Glu ha sido descrita en *trans* en pacientes con cuadro clínico de MC (2). La variante p.Thr550Met ha sido reportada en estado heterocigoto compuesto con herencia AR; aunque, existe un reporte de caso familiar con un fenotipo leve en el que se consideró como AD (3). Contrario al reporte de caso, no se encontraron datos a la exploración física ni en la EMG sugestivos de miotonía en el padre portador. Es necesario también destacar el cuadro clínico más grave en el hermano menor portador de VUS adicionales en *COL6A1* y *DAG1*, que podrían sugerir un efecto modificador sobre *CLCN1*. Lo ya mencionado anteriormente coincide con lo descrito en la literatura sobre la pobre correlación genotipo-fenotipo, para lo que se han planteado varias hipótesis, entre las que destacan, la penetrancia disminuida y los modificadores genéticos. Con respecto a los modificadores, solamente se encuentra descrita la coherencia de variantes con el gen *SCN4A*, asociado a pacientes con cuadros clínicos más graves o fenotipos atípicos. Sin embargo, hasta el día de hoy no ha sido posible determinar la causa de la heterogeneidad clínica en el resto de los pacientes (1).

Conclusiones

Reportamos un caso familiar de MC con heterogeneidad clínica intrafamiliar, que podría ser explicada por la coherencia de VUS adicionales en genes asociados a enfermedades neuromusculares. Destacamos también la poca correlación del genotipo con el tipo de herencia, por lo que enfatizamos la importancia de una adecuada evaluación clínica y molecular en la familia, para poder brindar un adecuado asesoramiento genético.

Bibliografía: 1. Morales F, Pusch M. An Up-to-Date Overview of the Complexity of Genotype-Phenotype Relationships in Myotonic Channelopathies. *Front Neurol.* 2020;10 (January). 2. Mazón MJ, Barros F, De la Peña P, Quesada JF, Escudero A, Cobo AM, et al. Screening for mutations in Spanish families with myotonia. Functional analysis of novel mutations in *CLCN1* gene. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(3):231-43. 3. Ivanova EA, Dadali EL, Fedotov VP, Kurbatov SA, Rudenskaya GE, Proskokova TN, et al. The spectrum of *CLCN1* gene mutations in patients with nondystrophic Thomsen's and Becker's myotonias. *Russ J Genet.* 2012;48(9):952-61.

GEM-20 Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy): descripción clínica y molecular en una paciente con una variante rara

Lilian Miguel Córdova Caraveo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Larissa López Rodríguez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Blanca R. Ibarra Ibarra, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Lourdes M. Ávila Escobedo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | María Aurelia López Hernández, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Sergio Criales Vera, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Osvaldo M. Mutchinick, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Jazmín Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | lilian.corcar@gmail.com

Introducción: La mucopolisacaridosis tipo VI (MPS-VI) es una enfermedad multisistémica autosómica recesiva, ocasionada por variantes en el gen arilsulfatasa-B (ARSB). El fenotipo es variable y la actividad enzimática residual no permite predecir la gravedad. El diagnóstico molecular es importante ya que contribuiría a delimitar las características de MPS-VI en pacientes mexicanos.

Objetivo(s): Describir y comparar con series de casos internacionales los hallazgos clínicos, radiológicos y moleculares de una paciente con MPS-VI de presentación atípica.

Material(es) y Método(s): Femenino de 44 años, originaria de Poza Rica, Veracruz. Distancia inter-marital 553 km. Una hermana con fenotipo similar. Presenta talla baja (133cm) desproporcionada, facies tosca, pectus carinatum, hernia umbilical y marcha claudicante. Postoperada de recambio polivalvular. Serie ósea con silla turca en "J", arcos costales en forma de remo, clavículas cortas y ensanchadas, escoliosis lumbar, vertebras aplanadas, cavidad glenoidea pequeña, húmero con cuello en varo, diáfisis ensanchadas y curvadas, genu valgo, huesos de carpo y tarso hipoplásicos, metacarpos cortos y ensanchados. Se realizó estudio bioquímico y secuenciación Sanger de los exones 1-8 de ARSB.

Resultado(s): Se confirmó una actividad disminuida de arilsulfatasa-B, 2.6 nmol/h/mL (5.3-22). Genotipo homocigoto para la variante c.538C>T (p.R180C) localizada en el exón 3, en el dominio N- terminal (sitio activo de la enzima).

Conclusión(es): La paciente muestra un fenotipo intermedio de MPS-VI, atribuible a una variante rara ($\approx 1/80,000$ individuos) no reportada previamente en homocigosis, lo cual sugiere fuertemente consanguinidad. La variante p.R180C podría estar alterando la estructura de la horquilla- β (residuos 178 a 195), necesaria para la localización lisosomal, así como, la estructura terciaria al formarse un potencial sitio de enlace disulfuro adicional. La importancia del diagnóstico radica en el subregistro de variantes patogénicas en población mexicana y en la identificación, descripción y comparación de fenotipos intermedios a los ya reportados, además, orientando a un tratamiento con reemplazo enzimático.



Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy): descripción clínica y molecular en una paciente con una variante rara

Lilian M. Córdova Caraveo¹, Larissa López Rodríguez¹, Blanca R. Ibarra Ibarra³, Lourdes M. Ávila Escobedo², María Aurelia López Hernández¹, Sergio Criales Vera⁴, Osvaldo M. Mutchinick¹, Jazmín Arteaga Vázquez¹.
Departamento de Genética¹, Departamento de Radiología e Imagen², INCIMNSZ. Unidad de Medicina Translasional³, INCIH. Departamento de Radiología⁴, INCIH.

INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis tipo VI (MPS-VI) es una enfermedad por depósito lisosomal y con manifestaciones multisistémicas. Su etiología se debe a variantes en el gen arilsulfatasa-B (ARSB), localizado en 5q14.1. Se hereda de forma autosómica recesiva. Se han descrito más de 130 variantes patogénicas observándose formas clásicas, intermedias y atípicas.

La prevalencia de la enfermedad varía de 1/43,000 a 1/1,500,000 recién nacidos vivos. El fenotipo característico incluye talla baja, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, alteraciones corneales y cardiopulmonares. En México es infrecuente la caracterización clínica y molecular de esta entidad, por ende, las bases de datos internacionales carecen de información sobre el fenotipo y variantes en esta población. El diagnóstico molecular es importante ya que contribuiría a delimitar las características de MPS-VI en pacientes mexicanos.

OBJETIVO

Describir y comparar con series de casos internacionales los hallazgos clínicos, radiológicos y moleculares de una paciente con MPS-VI de presentación atípica.

PRESENTACIÓN DE CASO

Femenino de 44 años, originaria de Poza Rica, Veracruz. Distancia inter-marital 553 km. Una hermana con fenotipo similar (figura A). A la exploración física mostró: talla baja (133 cm), peso 39kg, perímetro cefálico 52.5 cm, brazada 126 cm, segmento inferior 70 cm, braquicéfala, facies tosca (figura A), *pectus carinatum*, hernia umbilical y marcha claudicante. Postoperada de recambio valvular mitral, aórtico y tricúspideo.

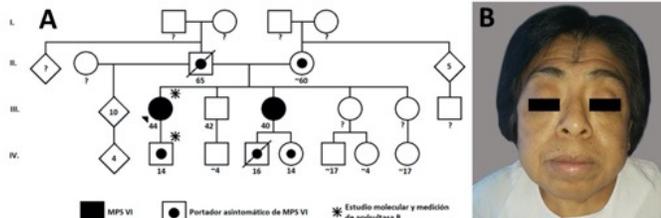


Figura A. Genealogía de probando. Figura B. Facies con acúmulo de MPS en mejillas, nariz, párpados y labios.

La serie ósea (figuras C-E) mostró escoliosis lumbar a la izquierda, disminución de la estatura de los cuerpos vertebrales con aplanamiento, proyección dorso-plantar de pies con incremento del volumen de tejidos blandos, acortamiento del primer dedo en ambos pies, falange distal corta con aplanamiento de las cabezas de los metatarsianos, huesos del tarso de tamaño pequeño y bordes de escafoides esclerosos, deformidad en valgo de rodillas.

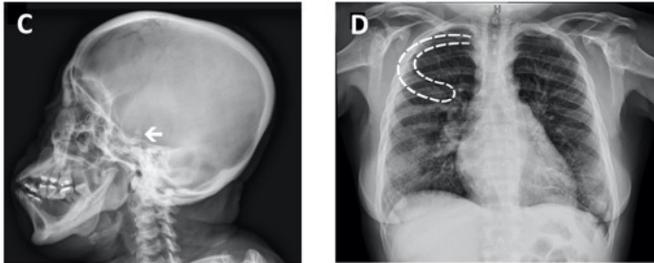


Figura C. Proyección lateral de cráneo, silla turca en "J" (flecha), pobre neumatización del proceso mastoideo. Figura D. Proyección postero-anterior de tórax con arcos costales ensanchados en su borde anterior con imagen en forma de remo (línea punteada), clavículas cortas y ensanchadas con escápula elevada, cavidad glenoidea pequeña y dismorfia, cardiomegalia e hipertensión pulmonar.



Figura E. Proyección dorso-palmar de manos con aumento de volumen de tejidos blandos de la muñeca derecha como datos de sinovitis, los huesos del carpo son pequeños e irregulares, huesos del metacarpo cortos y ensanchados, falanges medias y distales cortas, cúbito y radio distales se muestran pequeños y con bordes inclinados uno hacia el otro (*). Figuras F y G. Húmero izquierdo y derecho, respectivamente, con cuello en varo (flechas), diáfisis anchas y curvadas, cabeza humeral irregular esclerosada y de tamaño pequeño con imágenes radiolúcidas subcorticales sugerentes de lesiones quísticas.

RESULTADOS

Se confirmó una actividad disminuida de arilsulfatasa-B, 2.6 nmol/h/mL (5.3-22). Se realizó secuenciación Sanger de los exones 1-8 de ARSB reportándose un genotipo homocigoto para la variante de tipo puntual y de sentido erróneo NM_000046.4(ARSB): c.538C>T o (p.Arg180Cys) localizada en el exón 3 del gen ARSB. En el hijo de la probando se encontró una actividad enzimática normal de arilsulfatasa-B, 2.4 nmol/h/mL (≥ 2.35) y se encontró la misma variante que en la probando, en estado heterocigoto.

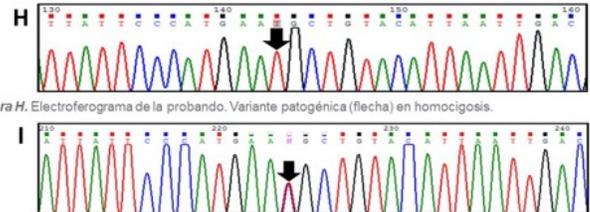


Figura H. Electroferograma de la probando. Variante patogénica (flecha) en homocigosis.

Figura I. Electroferograma del hijo de la probando. Variante patogénica (flecha) en heterocigosis.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Su fenotipo es atribuible a una variante rara ($\approx 1/80,000$ individuos) no reportada previamente en homocigosis, lo cual sugiere fuertemente consanguinidad. La variante se encuentra en el dominio N-terminal donde se localiza el sitio activo de la enzima y podría alterar la estructura de la horquilla- β (residuos 178 a 195), necesaria para la localización lisosomal, así como la estructura terciaria, al formarse un potencial sitio de enlace disulfuro adicional.

El caso ilustra la importancia de sospechar esta entidad cuando se presentan alteraciones esqueléticas y cardíacas características en conjunto (Tabla 1), con el fin de diagnosticar y disminuir el subregistro de variantes patogénicas en población mexicana. Por consiguiente, podremos establecer una correlación genotipo-fenotipo y brindar un asesoramiento y pronóstico certero, aunado al potencial beneficio con terapia de reemplazo enzimático.

	Probando	Fenotipo clásico (n=28)	Fenotipo atenuado (n=19)
Facies característica	+	+ (100%)	+/- (68%)
Talla baja	+	+ (100%)	+ (84%)
Cardiaco	+	+ (96%)	+ (95%)
Respiratorio	-	+ (57%)	+/- (53%)
Musculosquelético	+	+ (100%)	+ (100%)
Ocular	-	+ (100%)	+/- (74%)
Auditivo	-	+ (54%)	+/- (37%)
Hepatoesplenomegalia	-	+ (86%)	+/- (16%)

Tabla 1. Comparación de características clínicas entre probando y reportes de casos con diferentes variantes fenotípicas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Azevedo, A., Schwartz, I., Kalakun, L., et al. (2004, marzo 24). Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clinical genetics*, 66, pp 208-213. (2) Tomanin, R., Karageorgos, L., Zanetti, A., et al. (2016, agosto 13). Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene. *Human Mutation*, 39, pp 1788-1802. (3) Lijens, T., & Hopwood, J. (2001). Mucopolysaccharidosis Type VI: Structural and Clinical Implications of Mutations in N-Acetylglucosamine-4-Sulfatase. *Human Mutation*, 18, pp 282-295. (4) Saito, S., Ohno, K., Sugawara, K., et al. (2007, noviembre 21). Structural and clinical implications of amino acid substitutions in N-acetylglucosamine-4-sulfatase: Insight into mucopolysaccharidosis type VI. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93, pp 419-425. (5) Palmucci, S., Atina, G., Lanza, M., et al. (2013, mayo 5). Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. *Insights Imaging*, 4, pp 443-458.

GEM-21

Mutación en ERF asociado a craneosinostosis en un paciente mexicano

Katia Casandra Lua Herrera, Facultad de Medicina Campus Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California | María Dolores Hernández Almaguer, Facultad de Medicina Campus Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California | katia.lua@uabc.edu.mx

Introducción: El gen ERF codifica un factor de transcripción inhibitorio involucrado en la vía de señalización de RAS. Sus mutaciones explican 2% de las craneosinostosis sindrómicas.

Objetivo(s): El objetivo es presentar el caso de un paciente con una mutación nueva en el gen ERF asociado a craneosinostosis sindrómicas.

Material(es) y Método(s): El paciente es un masculino de 6 meses producto de la tercera gesta de padre de 40 años y madre de 37; gesta 1 y 2 masculinos de 13 y 6 años respectivamente, sanos. Sin antecedentes heredofamiliares. Durante el 8vo mes de embarazo se detecta perímetro cefálico discordante a su talla. Obtenido por parto a las 40 semanas, se detecta craneosinostosis e hidrocefalia por tomografía y se decide colocar válvula de derivación ventriculoperitoneal, que se retira a los 3 meses. Actualmente no logra sostén cefálico, no se gira y balbucea poco. A la exploración física se aprecia cráneo en trébol, estrechez bitemporal, aperturas oculares oblicuas hacia abajo, puente nasal deprimido, hipertelorismo y orejas de implantación baja, así como 1 dedo y 1 orjejo anchos. Somatometría en parámetros normales. La secuenciación de 9 genes asociados a craneosinostosis sindrómicas revela la mutación c.110T>C (p.Leu37Pro) en el gen ERF.

Resultado(s): Aunque hay pocos casos reportados, se sabe que las mutaciones en este gen se asocian a craneosinostosis aislada o múltiple con dismorfias (hipertelorismo, nariz corta, exoftalmos y frente prominente, así como dismorfias en manos y retraso psicomotor y del lenguaje, entre otras), y que presenta expresividad variable y penetrancia incompleta. Estas características son compartidas con nuestro paciente.

Conclusión(es): Aunque esta es la primera vez que se reporta esta mutación, ésta se encuentra en el dominio ETS de la proteína, y sus alteraciones provocan haploinsuficiencia de la proteína, por lo que se explicarían los síntomas de este paciente.

Palabras clave: ERF, haploinsuficiencia, craneosinostosis

MUTACIÓN EN ERF ASOCIADO A CRANEOSINOSTOSIS EN UN PACIENTE MEXICANO

Universidad Autónoma de Baja California
Est. Katia Casandra Lua Herrera
Dra. Dolores Hernández Almaguer

INTRODUCCION

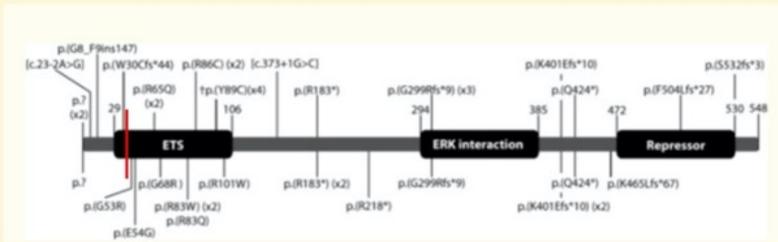
El gen ERF codifica un factor de transcripción inhibitorio involucrado en la vía de señalización de RAS. Sus mutaciones explican 2% de las craneosinostosis síndromicas.



- Prevalencia craneosinostosis 1/2500 nacidos vivos.
- 30% craneosinostosis son síndromicas.
- 70% craneosinostosis son no síndromicas.

OBJETIVO

El objetivo es presentar el caso de un paciente con una mutación nueva en el gen ERF asociado a craneosinostosis síndromicas.



MATERIALES Y MÉTODOS.

El paciente es un masculino de 6 meses producto de la tercera gesta de padre de 40 años y madre de 37; gesta 1 y 2 masculinos de 13 y 6 años respectivamente, sanos. Sin antecedentes heredofamiliares. Durante el 8vo mes de embarazo se detecta perímetro cefálico discordante a su talla. Obtenido por parto a las 40 semanas, se detecta craneosinostosis e hidrocefalia por tomografía y se decide colocar válvula de derivación ventriculo peritoneal, que se retira a los 3 meses. Actualmente no logra sostén cefálico, no se gira y balbucea poco. A la exploración física se aprecia cráneo en trébol, estrechez bitemporal, aperturas oculares oblicuas hacia abajo, puente nasal deprimido, hipertelorismo y orejas de implantación baja, así como 1 dedo y 1 ortejo anchos. Somatometría en parámetros normales. La secuenciación de 9 genes asociados a craneosinostosis síndromicas revela la mutación c.110T>C (p.Leu37Pro) en el gen ERF.



RESULTADOS

Aunque hay pocos casos reportados, se sabe que las mutaciones en este gen se asocian a craneosinostosis aislada o múltiple con dismorfias (hipertelorismo, nariz corta, exoftalmos y frente prominente, así como dismorfias en manos y retraso psicomotor y del lenguaje, entre otras), y que presenta expresividad variable y penetrancia incompleta. Estas características son compartidas con nuestro paciente.

Referencia	Año	Craneosinostosis	Dismorfismo facial	Malformación Chiari-1	Retraso neurodesarrollo
Twigg y col	2013	26/26	23/26	4/26	14/26
Chaudhry y col.	2015	2/2	2/2	2/2	-
Glass y col.	2019	23/36	29/36	5/36	16/36
Kolberg y col.	2020	2/2	2/2	1 / 2	-
Nuestro paciente		si	si	si	si

CONCLUSIONES

Aunque esta es la primera vez que se reporta esta mutación, ésta se encuentra en el dominio ETS de la proteína, y sus alteraciones provocan haploinsuficiencia de la proteína, por lo que se explicarían los síntomas de este paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

O'Hara J, Ruggiero F, Wilson L, James G, Glass G, Jeelan O et al. Syndromic Craniosynostosis: Complexities of Clinical Care [Internet]. ResearchGate. 2019.
 O'Hara J, Vargia E, McGowan S, Peraki I, Fenwick A, Sharma V et al. Reduced dosage of ERF causes complex craniosynostosis in humans and mice and links ERK1/2 signaling to regulation of osteogenesis. Nature genetics. 2015.
 Körber, I., Nowinski, D., Bondeson, M. L., Melin, M., Kolby, L., & Stattin, E. L. A progressive and complex clinical course in two family members with ERF-related craniosynostosis: a case report. BMC medical genetics, 21(1), 90. 2020
 Chaudhry A, Sabatini P, Han L, Ray PN, Forrest C, Bowdin S. Heterozygous mutations in ERF cause syndromic craniosynostosis with multiple suture involvement. Am J MedGenet Part A 167A:2544-2547. 2015
 Glass G, O'Hara J, Canham N, Cilliers D, Dunaway D, Fenwick A et al. ERF-related craniosynostosis: The phenotypic and developmental profile of a new craniosynostosis syndrome. Revista estadounidense de genética médica. Parte A. 2019

GEM-22 Neutropenia Congénita Grave Tipo 4: Descripción Clínica y Molecular en Dos Pacientes no Relacionados

Larissa López Rodríguez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Yevgeniya Svyryd , Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Edmar O. Benítez Alonso, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Lilian M. Córdova Caraveo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Jazmín Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Osvaldo M. Mutchinick , Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | larissa.loro58@gmail.com

Introducción: La neutropenia congénita grave tipo 4 (NCGT4) es una enfermedad autosómica recesiva rara, debida a mutaciones en el gen G6PC3, caracterizándose por neutropenia congénita grave, cardiopatías congénitas, manifestaciones urogenitales y autoinflamatorias. Hasta la fecha se han reportado aproximadamente 100 pacientes.

Objetivo(s): Caracterizar las manifestaciones clínicas y genotípicas de dos pacientes compatibles con NCGT4

Material(es) y Método(s): Descripción de dos pacientes aparentemente no relacionados, con neutropenia cíclica, talla baja, comunicación interauricular y enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn. Ambos son casos únicos en la hermandad, pero refieren manifestaciones similares en familiares de 2° grado del paciente 2. Niegan antecedentes de consanguinidad. Niegan relación de parentesco de ambas familias, comparten apellido paterno y origen de las familias en pueblos cercanos del Estado de México. Se realizó extracción de ADN en sangre periférica con consentimiento informado, amplificación de transcritos y secuenciación de exones 1 y 6 del gen G6PC3 en los pacientes y familiares disponibles.

Resultado(s): Paciente 1 (femenino) se identificó un genotipo heterocigoto compuesto para las variantes c.199_218+1delCTCAACCTCATCTTCAAGTGG (p.I67Vfs*13) de origen materno y c.210_210delC (p.F71Sfs*46) de origen paterno, reportadas ambas como patogénicas. Se identificó a hermano portador de variante de origen materno. Paciente 2 (masculino) se identificó un genotipo homocigoto para la variante c.210_210delc (p.F71Sfs*46). Ambas variantes generan un codón de paro prematuro dando como resultado una proteína trunca.

Conclusión(es): La variante c.210_210delC presenta una frecuencia alélica (FAM) <0.01 en distintas bases de datos, un total de 28 alelos reportados; incidentalmente el total de estos alelos se han observado en población latina. Respecto a la variante c.199_218+1delCTCAACCTCATCTTCAAGTGG se desconoce su FAM. La isonimia de apellido paterno en ambas familias sugiere parentesco entre caso 1 y 2. La homocigosidad del caso 2, y la distancia geográfica intramarital cercana sugieren consanguinidad y un apellido común y origen de ambas familias, un posible efecto fundador, sugieren la necesidad de estudio molecular poblacional.



NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE TIPO 4: DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR EN DOS PACIENTES NO RELACIONADOS

Larissa López Rodríguez, Yevgeniya Svyryd, Edmar O. Benítez Alonso, Lilian Córdova Caraveo, Jazmín Arteaga Vázquez, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, México

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita grave tipo 4 (NCGT4) es una enfermedad autosómica recesiva rara, debida a variantes patogénicas en el gen *G6PC3*. La enzima *G6Pasa* cataliza el paso final de la glucogenólisis hidrolizando glucosa-6-fosfato en glucosa y fosfato dentro del retículo endoplásmico (RE). En el humano existen 2 *G6Pasas*, una expresada en riñón/hígado/intestino (*G6Pasa* α) y una ubicua (*G6Pasa* β), codificada por el gen *G6PC3*. La principal fuente de energía de los neutrófilos es la glucosa, siendo de gran importancia su capacidad de producción endógena. Estudios en ratones *G6PC3*^{-/-} han demostrado que sus neutrófilos sufren estrés aumentado en el RE y apoptosis. La NCGT4 se caracteriza por frecuencia elevada de defectos cardíacos congénitos, aumento en vasculatura periférica, anomalías endocrinológicas como hipotiroidismo primario; y anomalías urogenitales, principalmente criptorquidia.

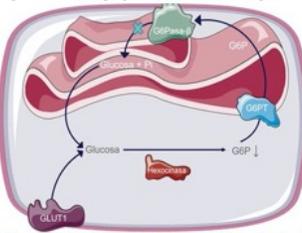


Figura 1. Neutrófilo deficiente *G6Pasa* β. Modificada de Jun et al (2009). En condiciones normales el transportador GLUT1 introduce glucosa al neutrófilo, la cual es metabolizada por la hexocinasa en glucosa-6-fosfato (G6P). Este se introduce al RE por el transportador G6P (*G6PT*). Posteriormente es hidrolizada por la *G6Pasa* β, la glucosa resultante es transportada de regreso al citoplasma. En el caso de NCGT4 esta vía está afectada, generando niveles bajos de G6P.

OBJETIVOS

Caracterizar las manifestaciones clínicas y genotípicas de dos pacientes compatibles con diagnóstico de NCGT4.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción de dos pacientes aparentemente no relacionados con neutropenia cíclica, talla baja, comunicación interauricular y enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn. Ambos son casos únicos en la hermandad, pero se refirieron manifestaciones similares en familiares de 2º grado del paciente 2. Niegan antecedentes de consanguinidad y relación de parentesco entre ambas familias; sin embargo, presentan isonimia (apellido paterno). El origen de F1 es Ixtlahuaca y de F2 es Jiquipilco, ambos poblados del Estado de México, geográficamente cercanos. Previa firma de consentimiento informado, se realizó extracción de ADN en sangre periférica, amplificación de transcritos y secuenciación de exones 1 y 6 del gen *G6PC3* en los pacientes y familiares disponibles.

Figura 2. Genealogía paciente 1

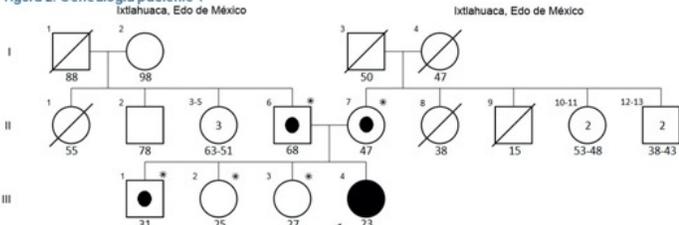


Figura 3. Genealogía paciente 2

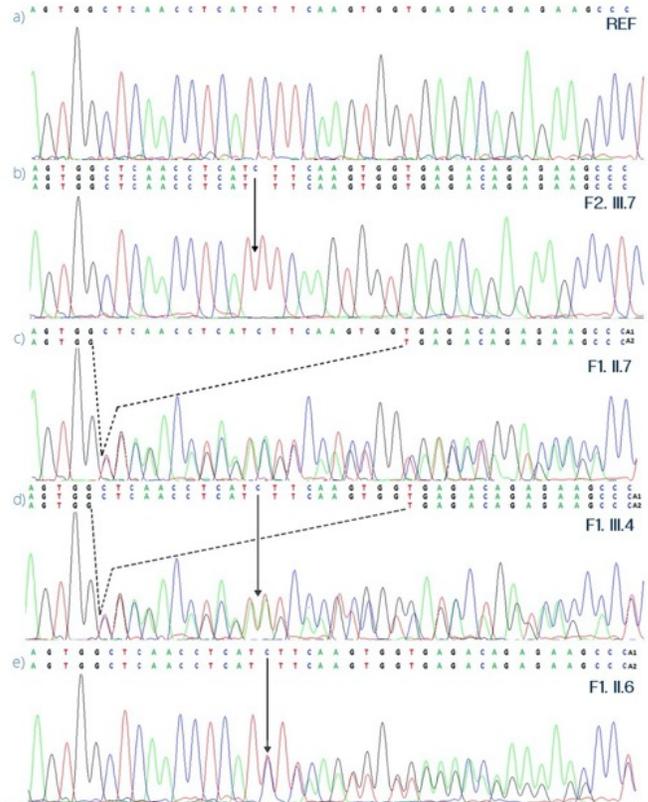
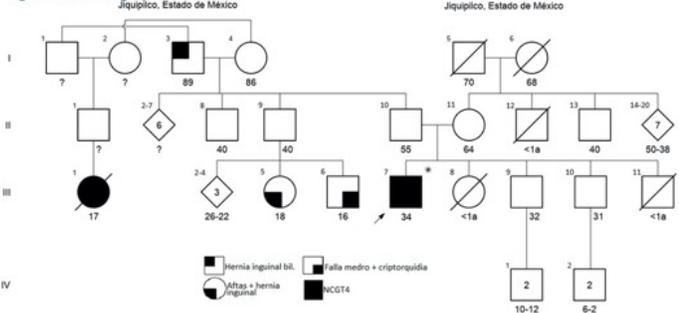


Fig 4. Secuenciación Sanger *G6PC3*. a) Secuencia de referencia individuo sano (NM_138387.3). b) Paciente III.7 F2 estado homocigoto para variante c.210delC. c) Individuo II.7 F1 variante c.199_218+1delCTCAACCTCATCTCAAGTGG en estado heterocigoto. d) Paciente III.4 F1 estado heterocigoto compuesto variantes c.210delC y c.199_218+1delCTCAACCTCATCTCAAGTGG. e) Individuo II.6 variante c.210delC en estado heterocigoto.

RESULTADOS

Paciente 1 (femenino) se identificó un genotipo heterocigoto compuesto para las variantes c.199_218+1delCTCAACCTCATCTCAAGTGG (p.I67Vfs*13) de origen materno y c.210delC (p.F71Sfs*46) de origen paterno, ambas reportadas como patogénicas. Se identificó a hermano (III.1 F1) portador de variante de origen materno. Paciente 2 (masculino) se identificó un genotipo homocigoto para la variante c.210delC (p.F71Sfs*46). Ambas variantes generan un codón de paro prematuro dando como resultado una proteína trunca, la cual carece de 8 de sus 9 dominios transmembrana esenciales para su funcionamiento, ya que en ellos se localizan sus tres sitios activos, Arg79, His114 y His167.

CONCLUSIONES

La variante c.210delC presenta una frecuencia alélica (FAM) <0.01 en distintas bases de datos, con un total de 28 alelos reportados; incidentalmente el total de estos alelos se han reportado en población latina. Respecto a la variante c.199_218+1delCTCAACCTCATCTCAAGTGG se desconoce su FAM. La isonimia de apellido paterno sugiere parentesco entre ambas familias. La homocigosidad observada en el individuo (III.7 F2) y la distancia geográfica intramarital cercana sugieren consanguinidad; así como un apellido común y origen de ambas familias sugiere un posible efecto fundador, lo que evidencia la conveniencia de realizar un estudio molecular en ambas localidades para un asesoramiento genético poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1) Banka, S., & Newman, W. G. (2013). A clinical and molecular review of ubiquitous glucose-6-phosphatase deficiency caused by *G6PC3* mutations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 8. doi:10.1186/1750-1172-8-84. 2) Jun, H. S., Lee, Y. M., Cheung, Y. Y., McDermott, D. H., Murphy, P. M., De Ravin, S. S., ... Chou, J. Y. (2010). Lack of glucose recycling between endoplasmic reticulum and cytoplasm underlies cellular dysfunction in glucose-6-phosphatase-deficient neutrophils in a congenital neutropenia syndrome. *Blood*, 116(15), 2783-2792. doi:10.1182/blood-2009-12-258491. 3) Chou, J. Y., Jun, H. S., & Mansfield, B. C. (2010). Glycogen storage disease type I and *G6Pase*-β deficiency: etiology and therapy. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(12), 676-688. doi:10.1038/nrendo.2010.189

GEM-23 Nivel Socioeconómico y Malformaciones Congénitas Mayores en Una Muestra de Recién Nacidos Vivos de la Población Mexicana

Valeria Navely Hernández Serratos, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Osvaldo Mutchinick, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Jazmín Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Leonora Luna Muñoz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | hernandezserratosv@gmail.com

Introducción: Los defectos de cierre de tubo neural y las hendiduras orofaciales son malformaciones congénitas (MC) que han sido relacionadas con nivel socioeconómico (NSE) bajo. No hay reportes que evalúen esta relación en población mexicana.

Objetivo(s): Evaluar la posible asociación de MC y NSE. Identificar variables sociodemográficas y de exposición que pudieran modificar dicha relación.

Material(es) y Método(s): Estudio de casos y controles. Los datos se obtuvieron del RYVEMCE, durante 1978-2015. Se realizó el cálculo del NSE mediante un índice que pondera escolaridad materna, paterna y ocupación paterna, cuyos valores van de 0-8. Se estimaron las frecuencias de NSE por MC y se comparó con los controles. Se consideraron las MC que presentaban una frecuencia absoluta ≥ 100 ($n=13$): labio hendido con/sin paladar hendido, paladar hendido, encefalocele, atresia esofágica, gastrosquisis, hidrocefalia, hipospadias, ano imperforado, anomalías en reducción de miembros, microtia, polidactilia, apéndice preauricular y espina bífida. Las variables que pudieran modificar las diferencias observadas, se ajustaron por NSE. Para la estimación de las razones de momios (RM) se usó chi-cuadrada y de Mantel-Haenszel.

Resultado(s): De un total de 1,195,020 RNV examinados, se obtuvieron 7,588 RNV-malformados y 22,407 RNV-control. La diferencia en la proporción de NSE bajo (0-3.99), fue estadísticamente significativa (ES) en los casos vs controles para las siguientes MC: encefalocele (RM 2.28, IC 1.55-3.44, $p<0.0001$), espina bífida (RM 2.07, IC 1.81-2.36, $p<0.0001$), hidrocefalia (RM 1.70 IC 1.36-2.15, $p<0.0001$) y ano imperforado (RM 1.55 IC 1.10-2.21, $p=0.009$). La gastrosquisis mostró una mayor proporción de NSE medio-alto (≥ 4), (OR 1.68, IC 1.28-2.20, $p=0.0001$). Las variables que modificaron la asociación de NSE y MC fueron: edad materna, uso de antibióticos, hormonas y sector salud.

Conclusión(es): El NSE mostró asociación ES con encefalocele, hidrocefalia, ano imperforado, espina bífida y gastrosquisis, aumentando el riesgo en 55-128% más. Algunas condiciones maternas propias de la población modifican la fuerza de la asociación.



NIVEL SOCIOECONÓMICO Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAYORES EN UNA MUESTRA DE RECIÉN NACIDOS VIVOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA

Valeria N. Hernández Serratos, Leonora Luna Muñoz, Osvaldo M. Mutchinick, Jazmín Arteaga Vázquez.
Departamento de Genética. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

jazminarteaga@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El impacto de las condiciones sociales adversas en la prevalencia de malformaciones congénitas (MC) ha sido pobremente estudiado, con excepción de los defectos de cierre de tubo neural y las hendiduras orofaciales, en las que se ha demostrado una asociación con nivel socio-económico (NSE) bajo. El NSE bajo supone una mayor frecuencia de enfermedades crónicas e infecciosas durante el embarazo, así como falta de información sobre prevención y un control prenatal deficiente.

OBJETIVOS

1) Evaluar la posible asociación de MC mayores y NSE. 2) Identificar variables socio demográficas y de exposición que pudieran modificar dicha relación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles. Los datos se obtuvieron de la base de datos del RYVEMCE. El cálculo del NSE se realizó mediante un índice que pondera escolaridad materna (EM), paterna y ocupación paterna, cuyos valores van de 0-8. Se estimaron las frecuencias de NSE por MC y se comparó con los controles. Se consideraron únicamente las MC mayores que presentaban una frecuencia absoluta ≥ 100 (Figura 1). Las variables que pudieran modificar las diferencias observadas, se ajustaron por NSE. Para la estimación de las razones de momios (RM) se usaron las pruebas de χ^2 y de Mantel-Haenszel, considerando una $p < 0.05$ como significancia estadística.

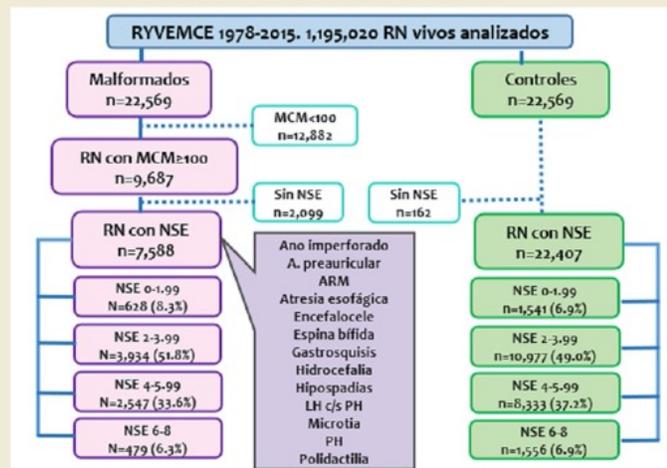


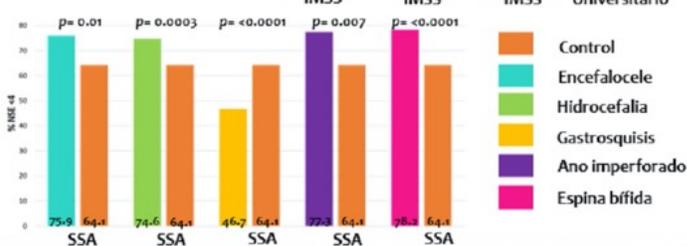
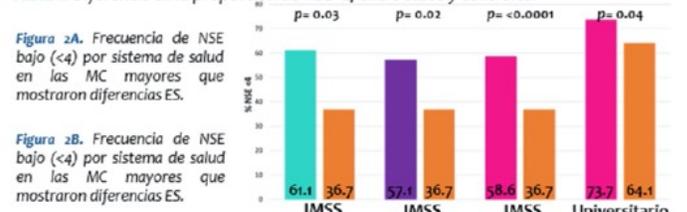
Figura 1. Características de la población y muestra final analizada. RN: Recién nacidos. MCM: malformación congénita mayor. NSE: nivel socio-económico, A: Apéndice, ARM: Anomalía en reducción de miembros, LH: Labio hendido, PH: Paladar hendido.

RESULTADOS

De un total de 1,195,020 RNV examinados, se obtuvieron 7,588 RNV-malformados y 22,407 RNV-control. Al analizar el NSE en 4 categorías no hubo diferencias estadísticamente significativas (ES) importantes. Sin embargo, la diferencia en la proporción de NSE bajo (0-3.99) entre casos y controles, fue significativa para encefalocele, gastroquiasis, hidrocefalia, ano imperforado y espina bífida (Tabla 1). Las variables que modificaron la fuerza de la asociación de NSE y MC fueron edad materna, región económica y sector salud. En las figuras 2A, 2B, y tabla 2 se muestran las diferencias observadas para MC por sector salud y región.

Malformación	NSE <4 (n)	%	Total (n)	RM	IC95%	p
Control	12,518	55.87	22,407	1.00	Ref.	—
Encefalocele	104	74.29	140	2.28	1.55-3.44	<0.0001
Gastroquiasis	101	42.98	235	0.60	0.45-0.78	0.0001
Hidrocefalia	248	68.32	363	1.70	1.36-2.15	<0.0001
Ano imperf.	102	66.23	154	1.55	1.10-2.21	0.009
Espina bífida	874	72.35	1208	2.07	1.81-2.36	<0.0001

Tabla 1. Diferencia en la proporción de NSE <4 entre casos y controles.



Región	Encefalocele		Hidrocefalia		Gastroquiasis		Ano imperforado		Espina bífida	
	RM	IC95%	RM	IC95%	RM	IC95%	RM	IC95%	RM	IC95%
Centro occidente	5.82*	1.37-24.67	3.50**	1.72-8.00	0.85	0.33-2.34	1.27	0.54-3.33	2.28***	1.65-3.18
Centro	2.97**	1.46-6.00	1.31	0.93-1.82	0.58*	0.37-0.89	1.61	0.913-2.92	1.73***	1.38-2.16
Sur sureste	1.16	0.58-2.30	2.21*	1.21-4.31	0.69	0.37-1.31	1.37	0.54-3.89	1.71***	1.29-2.28
Noreste	2.62*	1.11-6.20	1.02	0.53-1.92	0.51*	0.23-1.01	2.15*	1.01-4.70	2.60***	1.94-3.49
Noroeste	0.94	0.23-3.78	2.82	0.69-16.19	0.59	0.23-1.39	1.18	0.25-5.96	1.57	0.71-3.56

Tabla 2. RM ajustadas por región donde nacieron los RNV con MC mayores. *: $p < 0.01$, **: $p < 0.001$, ***: $p < 0.0001$

CONCLUSIONES

El NSE mostró asociación ES con encefalocele, hidrocefalia, ano imperforado y espina bífida, aumentando el riesgo en 55-128% más. En contraste, el NSE bajo fue un factor protector para gastroquiasis, lo cual puede explicarse por la forma en que se ponderó NSE y por el sabido efecto de la edad materna muy joven y gastroquiasis. Algunas condiciones maternas propias de la población modificaron la fuerza de la asociación, como el sector salud y lugar de nacimiento. El riesgo observado para NSE bajo en este estudio podría reflejar un menor acceso a servicios de salud, la falta de información sobre la prevención de MC, escaso control prenatal, así como hábitos en el estilo de vida materno que requieren mayor estudio.

GEM-
24

Nueva mutación en KIF14 identificada mediante secuenciación de exoma completo en una niña con microcefalia primaria y discapacidad intelectual. Reporte del primer caso en México

Libia Yolanda Andrade Morales, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Jaime Berumen Campos, Unidad de Medicina Experimental, UME | Carlos Alberto Venegas Vega, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Facultad de Medicina, UNAM. | libia_07@outlook.com

Introducción: La microcefalia (MC) se define como una reducción significativa en la circunferencia occipito-frontal de >2 DE por debajo de la media o en percentil <3 en comparación con los estándares normales para edad y sexo. La MC se clasifica en primaria (MCP) si está presente al nacimiento y secundaria, si se desarrolla posteriormente. La MCP es consecuencia de un cerebro más pequeño arquitectónicamente normal, originado por defectos tempranos en la neurogénesis; como consecuencia de exposición a teratógenos, hipoxia, infecciones o mutaciones en el DNA nuclear/mitocondrial. A la fecha, se han identificado 25 genes OMIM-M relacionados con MCP. Recientemente, se reportaron en 15 afectados con MCP y discapacidad intelectual (DI); provenientes de 7 familias consanguíneas no relacionadas originarias del Oriente Medio con 7 diferentes mutaciones homocigotas en el gen KIF14; identificadas mediante secuenciación de exoma completo/Whole Exome Sequencing (WES).

Objetivo(s): Describir una nueva mutación homocigota en KIF14, identificada mediante WES en una niña con MCP y DI

Material(es) y Método(s): Femenina de 7 años de edad, producto a término de única gesta. Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Niegan endogamia, antecedentes heredofamiliares y exposición a factores ambientales adversos. Somatometría: peso y talla (percentil 25), PC (percentil <3). Se solicitó valoración por Neuropsicología, RMN cerebral, cariotipo y WES.

Resultado(s): Neuropsicología reportó DI moderada con problemas del lenguaje expresivo. El cariotipo fue normal. La RMN mostró disminución del volumen cerebral. Con base en los antecedentes, EF y estudios realizados diagnosticamos MCP con DI. El análisis de WES reveló en KIF14 la existencia de homocigocidad de la SNV: GRCh37:chr1:200569178C>A: NM_014875: exon13: c.G2364T: p.Q788H. Basándonos en los softwares predictivos LTR, SIFT, PolyPhen2 y Mutation Tester, esta SNV es patogénica.

Conclusión(es): A nuestro conocimiento, este es el primer reporte de una nueva mutación homocigota del KIF14 en un caso esporádico de MCP y DI proveniente de una familia mexicana no consanguínea.

NUEVA MUTACIÓN EN *KIF14* IDENTIFICADA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN UNA NIÑA CON MICROCEFALIA PRIMARIA Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL. REPORTE DEL PRIMER CASO EN MÉXICO



Andrade-Morales Libia Yolanda¹, Berumen Jaime^{2,3}, Venegas-Vega Carlos Alberto^{1,3}
¹Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga,
²Unidad de Medicina Experimental, UME ³Facultad de Medicina, UNAM.
libia_07@outlook.com, cavene@yahoo.com
Palabras clave: Microcefalia Primaria, *KIF14*, WES

INTRODUCCIÓN: La microcefalia (MC) se define como una reducción significativa en la circunferencia occipito-frontal de >2 DE por debajo de la media o en percentil <3 en comparación con los estándares normales para edad y sexo. La MC se clasifica en primaria (MCP) si está presente al nacimiento y secundaria, si se desarrolla posteriormente. La MCP es consecuencia de un cerebro más pequeño arquitectónicamente normal, originado por defectos tempranos en la neurogénesis; como consecuencia de exposición a teratógenos, hipoxia, infecciones o mutaciones en el DNA nuclear/mitocondrial. A la fecha, se han identificado 25 genes OMIM-M relacionados con MCP. Recientemente, se reportaron en 15 RNV afectados con MCP y discapacidad intelectual (DI); provenientes de 7 familias consanguíneas no relacionadas, originarias del Oriente Medio con 7 diferentes mutaciones homocigotas en el gen *KIF14*; identificadas mediante secuenciación de exoma completo/Whole Exome Sequencing (WES) (1,2)

OBJETIVO: Describir una nueva mutación homocigota en *KIF14*, identificada mediante WES en una niña con MCP y DI.

PACIENTE Y MÉTODOS: Femenina de 7 años, producto a término de única gesta. Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Niegan endogamia, antecedentes heredofamiliares y exposición a factores ambientales adversos. Somatometría: peso y talla (percentil 25), PC (percentil <3), resto de la EF sin alteraciones aparentes.

genoma humano, cobertura promedio $\geq 100x$ con 90% de los exones cubiertos a una profundidad de $\geq 20x$. Se realizó una secuenciación con lectura de extremo pareado "paired-end" de 2x150 pb en el equipo NextSeq 550. Las secuencias se alinearon contra el genoma de referencia GRCh37 y se realizó un análisis bioinformática de los archivos (FASTQ, BAM, VCF y Variant Annotation). Los datos fueron analizados en las plataformas BaseSpace y Variant Interpreter (Illumina).

RESULTADOS: Neuropsicología reportó DI grave con alteraciones en el lenguaje expresivo y problemas leves en las áreas de atención, aislamiento y agresividad. **Figura 2.**

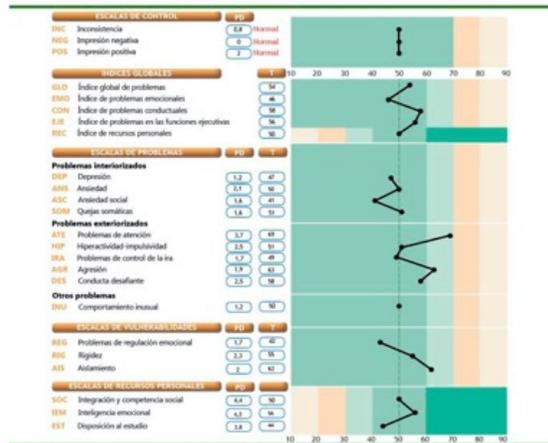


Figura 2. Gráfico de la valoración Neuropsicológica



Figura 1. Imagen frontal (A) y lateral (B) de la cara. Nótese la desproporción entre el tamaño de la cara con respecto al cráneo.

Se obtuvo carta de consentimiento informado de los padres del paciente para la presentación de caso

Además, se solicitó valoración por Neuropsicología, RMN cerebral, cariotipo, MLPA y WES. A partir de 500 ng de DNA genómico de la paciente se realizó WES utilizando el kit xGen® (Exome Research Panel v1.0) que abarca 39Mb del

El cariotipo y el MLPA se reportaron sin alteraciones. La RMN mostró únicamente disminución del volumen cerebral. Con base en los antecedentes, EF y estudios realizados diagnosticamos MCP con DI. El análisis de WES reveló en *KIF14* la existencia de homocigocidad de la SNV: GRCh37:chr1:200569178C>A: NM_014875: exon13: c.G2364T: p.Q788H. Basándonos en los softwares predictivos LTR, SIFT, PolyPhen2 y Mutation Tester, esta SNV es patogénica. Los resultados serán validados mediante secuenciación Sanger en la paciente y ambos padres.

CONCLUSIONES: A nuestro conocimiento, este es el primer reporte de una nueva mutación homocigota del *KIF14* en un caso esporádico de MCP y DI proveniente de una familia mexicana no consanguínea.

REFERENCIAS

1. Moavola A, Shaheen R, Rasool S, et al. Mutations of *KIF14* cause primary microcephaly by impairing cytokinesis. *Ann Neurol*. 2017;82(4):562-577. 2. Makrythanasis P, Maroofian R, Stray-Pedersen A, et al. Biallelic variants in *KIF14* cause intellectual disability with microcephaly. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26, 330-339. 3. Reilly ML, Stokman MF, Magry V, et al. Loss-of-function mutations in *KIF14* cause severe microcephaly and kidney development defects in humans and zebrafish. *Hum Mol Genet*. 2019;28(5):778-795.

GEM-25 Nuevo tipo de displasia mesomélica con sinostosis acral con escoliosis, pterigium antecubital y pliegues de flexión aberrantes en palmas y dedos

Alejandra Baldomero López, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, Méxi | Jorge Román Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, | Bertrand Isidor, CHU Nantes, Service de Génétique Médicale, Nantes, F44093, France | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, | Lucina Bobadilla Morales, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, | Alfredo Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, | abaldomero@uabc.edu.mx

Introducción: La displasias mesomélicas (DM) con sinostosis acral (SA) incluyen el síndrome Verloes-David-Pfeiffer (SVDP, MIM 600383) y la displasia mesomélica tipo Kantaputra (DMK, MIM 156232), ambas autosómico dominantes (AD). El SVDP se caracteriza por talla baja, facies típica, anomalías palatinas, DM y SA con fusión proximal carpometacarpiana, metacarpiana (IV-V) y braquidactilia. En la DMK, la facies y manos son normales, el peroné, astrágalo y calcáneo son pequeños y la SA afecta predominantemente extremidades inferiores, incluyendo sinostosis fibulocalcánea, tibio-astrágala y pies en “bailarina de pie”.

Objetivo(s): Proponer un nuevo tipo de DM con SA, escoliosis, pterigium antecubital y pliegues de flexión aberrantes AD.

Material(es) y Método(s): Se realizaron aCGH en la madre-hija (Agilent Human Genome CGH 400K y 44K). La secuenciación del exoma completo (WES) se realizó en el trío utilizando SeqCap EZ MedExome (Roche), buscando SNVs, e INDELS pequeñas. Se filtraron aquellas >0.5% en 1000 Genomes y en Exome Variant Server.

Resultado(s): La madre tiene 21 años, talla 138 cm (-3 DE), inteligencia normal, facies inexpresiva, blefaroptosis, micrognatia, acortamiento mesomélico, pterigium antecubital (PAC), pliegues palmares y digitales aberrantes (PPDA), quintos dedos cortos, flexión limitada; pie equinovaro y limitación articular progresiva-incapacitante. Radiográficamente: escoliosis torácica, acortamiento radiocubital, arqueamiento y luxación de codos; fusión carpal y metacarpiana (IV-V); coxa valga, cuellos femorales cortos, acortamiento tibio-peroneal, sinostosis cuboidea-cuneiforme y acortamiento metatarsiano-falángico. Su hija, al nacimiento con talla de 44.5 cm, tuvo un fenotipo similar, a excepción de la escoliosis y lo dependiente de edad. Los aCGH y los análisis de WES no lograron identificar ninguna variación patogénica.

Conclusión(es): Excluimos los diagnósticos de SVDP y de DMK, ya que los aCGH descartaron variaciones patogénicas en 8q13 y 2q24-q32, respectivamente. La escoliosis, PAC y PPDA nos sugieren una nueva forma de MD con SA AD, aunque sin lograr identificar aún el gen responsable por WES.



Nuevo tipo de displasia mesomélica con sinostosis acral con escoliosis, pterigium antecubital y pliegues de flexión aberrantes en palmas y dedos

Alejandra Baldomero-López¹, Jorge Román Corona-Rivera^{1,2}, Bertrand Isidor³, Christian Peña-Padilla¹, Lucina Bobadilla-Morales^{1,2}, Alfredo Corona-Rivera^{1,2}.

1) Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco, México; 2) Instituto de Genética Humana, CUCEA, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; 3) CHU Nantes, Service de Génétique Médicale, Nantes, F44093, France.

Palabras clave: Displasia, mesomelia, sinostosis acral.



Introducción. Las displasias mesomélicas (DM) con sinostosis acral (SA) incluyen el síndrome Verloes-David-Pfeiffer (SVDP, MIM 600383) y la displasia mesomélica tipo Kantaputra (DMK, MIM 156232), ambas autosómicas dominantes (AD). El SVDP se caracteriza por talla baja, facies típica, anomalías palatinas, DM y SA con fusión proximal carpometacarpiana, metacarpiana (IV-V) y braquidactilia. En la DMK, la facies y manos son normales, el peroné, astrágalo y calcáneo son pequeños y la SA afecta predominantemente extremidades inferiores, incluyendo sinostosis fibulocalcánea, tibia-astrágala y pies en "bailarina de pie".

Objetivo. Proponer un nuevo tipo de DM con SA, escoliosis, pterigium antecubital y pliegues de flexión aberrantes AD.

Material y Métodos. Se realizaron aCGH en la madre-hija (Agilent Human Genome CGH 400K y 44K). La secuenciación del exoma completo (WES) se realizó en el trío utilizando SeqCap EZ MedExome (Roche), buscando SNVs, e INDELS pequeñas. Se filtraron aquellas >0.5% en 1000 Genomes y en Exome Variant Server.

Resultados (Reporte clínico). La madre tiene 21 años, talla 138 cm (-3 DE), inteligencia normal, facies inexpresiva, blefaroptosis, micrognatia, acortamiento mesomélico, pterigium antecubital (PAC), pliegues palmares y digitales aberrantes (PPDA), quintos dedos cortos, flexión limitada; pie equinovaro y limitación articular progresiva-incapacitante. Radiográficamente: escoliosis torácica, acortamiento radiocubital, arqueamiento y luxación de codos; fusión carpal y metacarpiana (IV-V); coxa valga, cuellos femorales cortos, acortamiento tibia-peroneal, sinostosis cuboidea-cuneiforme y acortamiento metatarsiano-falángico. Su hija, al nacimiento con talla de 44.5 cm, tuvo un fenotipo similar, a excepción de la escoliosis y lo dependiente de edad. Los aCGH y los análisis de WES no lograron identificar ninguna variación patogénica.

Manifestaciones*	SVDP	DMK	Paciente 1	Paciente 2
Clinica				
Facies inexpresivas	5/5	-	+	-
Fisuras oblicuas hacia abajo	5/5	-	-	-
Ptosis palpebral	5/5	-	±	-
Telecaneto	5/5	-	-	-
Úvula ausente	5/5	-	-	-
Micrognatia leve	5/5	-	++	+
Retraso del desarrollo	1/5	-	+	+
Voz hipernasal	5/5	-	-	-
Talla baja	5/5	+	+	+
Cardiopatía	2/5	-	-	-
Hidronefrosis	3/4	-	-	-
Limitación de movimiento	5/5	+	+	+
Acortamiento/encorvamiento mesomélico	5/5	+++	+	+
Braquidactilia	5/5	-	+	+
Desviación cubital de manos	5/5	-	+	-
Segundo dedo más largo	5/5	-	-	-
Clinidactilia	5/5	-	-	-
Pies cortos o estrechos	5/5	-	+	+
Braquidactilia de 1er orjeo	5/5	-	+	+
Disfusión articular	5/5	+	+	+

Manifestaciones*	SVDP	DMK	Paciente 1	Paciente 2
Radiográficos				
Craneo/columna: normal	5/5	+/-	+/-	+/-
Luxación del codo	5/5	+	+	+
Acortamiento/encorvamiento	5/5	+++	-/+	-/+
Fusión carpo-metacarpal	4/4	-	-	NA
Fusión de metatarsos	5/5	-	+	NA
Epifisis cónicas	4/4	-	-	-
Falanges cortas	5/5	-	-	-
Incurvamiento femoral distal	4/4	+++	-	-
Osfificación deficiente de rodilla	4/4	-	-	NA
Encorvamiento de diáfisis distal de tibia	5/5	+++	-	-
Acortamiento de fibula	5/5	+++	-	-
Huesos tarsales anormales	4/4	-	+	+
Pie equinovaro	0/5	+	+	+
Acortamiento de metatarsos	4/4	-	+	+
Sinostosis de cuboide	5/5	-	+	NA
Epifisis cónicas	5/5	-	+	NA

*SVDP: Síndrome Verloes-David-Pfeiffer syndrome; DMK: displasia mesomélica tipo Kantaputra. Adaptado de Kantaputra et al. (2010) e Isidor et al. (2009).

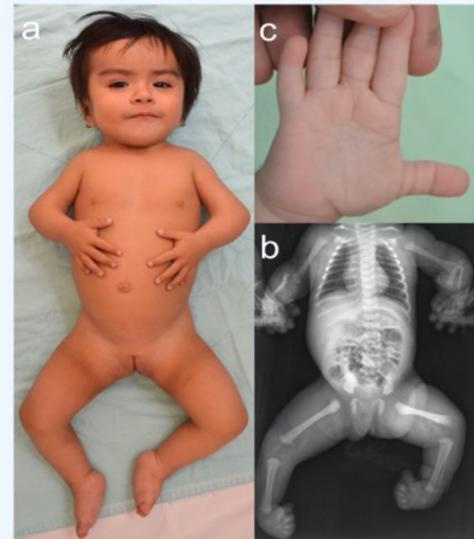


Figura 2. Paciente 2 muestra acortamiento mesomélico de miembros superiores, pterigium antecubital, pie equinovaro (a,b) y dermatoglifos anormales (c).



Figura 1. Manifestaciones clínicas y radiográficas en paciente 1. Note se la talla baja, acortamiento mesomélico, la facies inexpresiva, pterigium antecubital (a), fusión proximal de 4 y 5 metacarpiano, braquidactilia del 5to metacarpiano (b), sinostosis de huesos tarsales (e) escoliosis, pelvis anormal, (c,d) dermatoglifos anormales (f) y orjeos cortos (g).

Conclusiones. Excluimos los diagnósticos de SVDP y de DMK, ya que los aCGH descartaron variaciones patogénicas en 8q13 y 2q24-q32, respectivamente. La escoliosis, PAC y PPDA nos sugieren una nueva forma de MD con SA AD, aunque sin lograr identificar aún el gen responsable por WES.

Agradecimientos. Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

Bibliografía

- Isidor B, Pichon O, Redon R, et al. Mesomelia-synostoses syndrome results from deletion of SULF1 and SLCOS1A1 genes at 8q13. Am J Hum Genet. 2010;87(1):95-100.
- Kantaputra, Pranita N, Robert J. Gorlin, and Leonard O. Langer Jr. "Dominant mesomelic dysplasia, ankle, carpal, and tarsal synostosis type: a new autosomal dominant bone disorder." American journal of medical genetics 44.6 (1992): 730-737.
- Kantaputra, Pranita N, et al. "Mesomelic dysplasia Kantaputra type is associated with duplications of the HOXD locus on chromosome 2q." European journal of human genetics 18.12 (2010): 1310-1314.
- Verloes, A. and David, A. (1995). Dominant mesomelic shortness of stature with acral synostoses, umbilical anomalies, and soft palate agenesia. Am. J. Med. Genet., 55: 209-212.
- Isidor B, Hamel A, Plasschaert E et al. Mesomelic dysplasia with acral synostoses Verloes-David-Pfeiffer type: follow-up study documents progressive clinical course. Am J Med Genet A. 2009;149A(10):2220-2225.

Pacientes con alteraciones congénitas del tejido conectivo tienen predisposición a niveles bajos de vitamina (C, D , B12), serotonina, y resistencia a insulina que a su vez predispone a Fatiga, Ansiedad, Dolor y Depresión

Elizabeth Ramos Raudry, *Odry Neurogenética y Genética Clínica* | Emiy Yokoyama Rebollar, *INP* | Karem Nieto Martinez, *Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, UNAM. Y laboratorios Akrvia* | Laura Flores Peña, *Hospital Manuel Gea González* | Leslie Cisneros González, *clínica nutrición especializada en Monterrey* | poetas.odry@hotmail.com

Introducción: Los trastornos congénitos del tejido conectivo (condiciones hereditarias, causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas del tejido conectivo) caracterizados por alteraciones multisistémicas; hiperlaxitud articular, piel traslúcida, hipoplasia de esmalte, alteraciones oculares, etc. Tienen vías fisiopatológicas que explican la predisposición a disminución en vitaminas (C, D, B12), serotonina y resistencia a la insulina.

Objetivo(s): 1.Determinar las alteraciones bioquímicas y clínicas de Vitamina C, D, B12, insulina, serotonina en los pacientes.
2.Describir la fisiopatología que explican estas alteraciones.
3.Propone algoritmos clínicos y bioquímicos que faciliten el diagnóstico y tratamiento.

Material(es) y Método(s): Se realizaron estudios bioquímicos y evaluación clínica genética en 120 pacientes con alteraciones congénitas del tejido conectivo y se compararon entre grupos con sus pruebas correspondientes de análisis estadístico

Resultado(s): El grupo de pacientes con alteraciones del tejido conectivo presenta datos clínicos (disminución de lúnulas en uñas, alteraciones en sistema nervioso periférico, reflejos tendinosos, Romberg positivo, test de Luria positivo...) y bioquímicos (disminución de Vitamina C, D, B12 y serotonina así como aumento de niveles de insulina) y predisposición a ansiedad, depresión, fatiga

Conclusión(es): Existe predisposición a disminución de Vitamina C, D, B12 y serotonina además de resistencia insulina en los pacientes con trastornos congénitos del tejido conectivo que correlaciona con lo descrito bibliográficamente para estas deficiencias(se asocia deficiencia de vitamina C con fátiga crónica y depresión, de vitamina D con ansiedad, fatiga, dolor muscular y óseo, al dolor con aumento de niveles de insulina y resistencia a la insulina), por lo que se sugiere emplear algoritmos diagnósticos y tratar a tiempo estas alteraciones para evitar complicaciones ya descritas a largo plazo.



PACIENTES CON ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL TEJIDO CONECTIVO TIENEN PREDISPOSICIÓN A NIVELES BAJOS DE VITAMINA C, D, B12, SEROTONINA Y RESISTENCIA A LA INSULINA QUE PREDISPONEN A DOLOR, ANSIEDAD, FATIGA, DEPRESIÓN

Elizabeth Ramos Raudry¹, Emiy Yokoyama Rebollar², Karem Nieto Martínez³, Laura G. Flores Peña⁴, Leslie Cisneros⁵
¹ ODRY Neurogenética y Genética Clínica, ² Departamento de Genética INP, ³ UNAM / AKRIVIA, ⁴ Departamento de Genética Hospital Manuel Gea González, ⁵ Autism Global Panel

Palabras Clave: vitaminas, tejido conectivo, condiciones hereditarias
 correo: postas.odry@hotmail.com

Introducción.

Los trastornos congénitos del tejido conectivo son un grupo heterogéneo de condiciones hereditarias, causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas del tejido conectivo (colágeno, fibrilina, elastina...). Caracterizados por manifestaciones multisistémicas; hiperlaxitud articular, piel traslucida, hernias... Estas condiciones predisponen a ansiedad, fatiga, depresión y dolor crónico. La fisiopatología descrita (ver video <https://www.youtube.com/watch?v=Izpe4znp8k>) no se integra frecuentemente en un abordaje diagnóstico completo y preventivo, así mismo existen diversas condiciones genéticas cromosómicas y monogénicas que cumplen criterios clínicos de estas entidades pero comúnmente no se mencionan como parte de este grupo lo cual implica comprometer el abordaje genético integral y la prevención de diversas complicaciones.

Características congénitas



Fotografía de pacientes con su consentimiento, donde se muestra: a) Hiperelasticidad en piel b) y c) hiperlaxitud articular, d) fragilidad capilar, e) escleras azules, f) cicatrización atrófica

Síndrome	Síndromes con datos Clínicos de afección a tejido conectivo										OMIM / LIBRO SMITH		
	Down	Dup 1q	Del 4p	Del 5p	Edwards	Turner	Del 2q37	Del 9q34.3 (Shenker)	Del 15q24	Shaw	Short	Reese	309
Hiperlaxitud articular													
Ali, en piel													
Hernias													
Pie plano													
Luxación													
Hipotonía													

Objetivos:

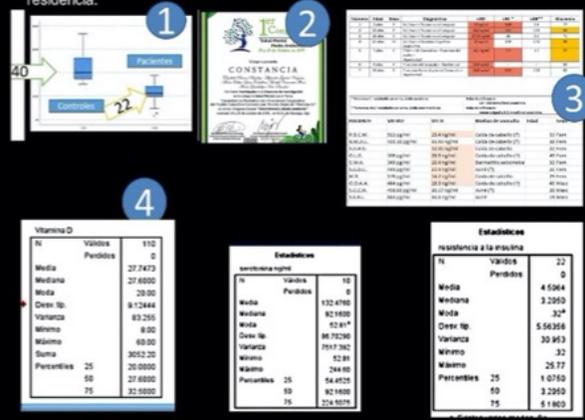
Analizar retrospectivamente niveles de vitamina D en 110 pacientes y en un subgrupo de ellos niveles de vitamina C, B12, resistencia a la insulina y serotonina en pacientes con trastornos congénitos del tejido conectivo valorados en ODRY Neurogenética en el periodo de 2018 al 2020 en Durango y comparar con un grupo de pacientes con diferente lugar de residencia.

Materiales y Métodos:

Se midieron por quimioluminiscencia niveles de vitamina D en sangre de 110 pacientes con datos clínicos congénitos del tejido conectivo, y se realizó análisis estadístico (previo consentimiento informado), se tomo como grupo control sin alteración del tejido conectivo un estudio previo que realizamos hace un año donde se demostró estadísticamente en pacientes con alteración del tejido conectivo niveles menores de vitamina D asociados a ansiedad, además de los datos actuales se analizaron un grupo de pacientes con alteraciones del tejido conectivo de Guadalajara y Monterrey para evitar el sesgo asociado al lugar de residencia.

Resultados:

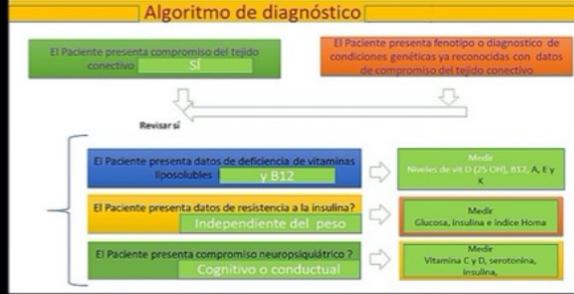
Los pacientes presentan niveles subóptimos de vitamina D y C, así como datos clínicos de deficiencia de Vit. B12 y otros parámetros como resistencia a la insulina, problemas de tiroides, de triglicéridos que correlaciona con la fisiopatología. Adicionalmente se encontró que no esta relacionado con el lugar de residencia.



1 y 2 Gráfica de cajas y bigotes / estudio previo de hace un año vitamina D (pacientes n=40 m=22, controles n15 m=40, se uso spss 25.0 análisis estadístico pruebas no paramétricas: kolmogorov-Smirnov, prueba de igualdad de varianzas, prueba de Mann-Whitney para 2 variables independientes, 3 grupo control de Monterrey/Guadalajara (Dra Leslie Cisneros y Dra Rosío Márquez Cárdenas)4 estadísticos estudio actual se uso Excel y SPSS 25.0 análisis estadístico descriptivo.

Conclusión

Existe predisposición de los pacientes con alteraciones del tejido conectivo a presentar niveles insuficientes de vitamina D y C, así como datos clínicos de vitamina B12, y resistencia a la insulina por la fisiopatología en común ya descrita en la bibliografía, se sugiere el siguiente algoritmo diagnóstico para los pacientes con datos clínicos de alteración en el tejido conectivo.



Bibliografía. Baeza C, Et al. Joint Hypermobility and heritable disorders of connective tissue: clinical and empirical evidence of links with psychiatry. General Hospital Psychiatry;2015;37:24-30
 Cedre G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice Arch Argent Pediatr 2018;116(1): e75-e81
 Cortini F, Et al. Understanding the basis of Ehler Danlos Syndrome in the era of the next generation sequencing. Arch Dermatol Res 2019. Doi: 10.1007/5004.403_019_01894_0
 Miranda D, Et al. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY. Rev Chil Nutr.2009;36(3):269-277.

Patologías de Referencia a la Consulta de Genética, Etiología y GEM-27 Características Sociodemográficas de la Población Adulta en un Hospital de Tercer Nivel

Luis Enrique Mayoral Carrasco, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Gabriela Denisse Mata Salgado, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Lilian Miguel Córdova Caraveo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Larissa López Rodríguez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Andrea Gabriela García Rueda, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Tamara Nicole Kimball De Santiago, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Osvaldo Máximo Mutchinick Baringoltz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Jazmín Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | luisenriquegen@gmail.com

Introducción: Aproximadamente un 60% de la patología genética del adulto es de etiología multifactorial. Conocer la prevalencia con que estas afecciones son referidas a la consulta de genética (CG) permitirá sistematizar protocolos de estudio clínico-molecular para un apropiado asesoramiento genético.

Objetivo(s): Identificar las patologías de referencia a la CG, la etiología de las mismas y las características sociodemográficas de la población estudiada.

Material(es) y Método(s): Pacientes que acudieron a la CG del Instituto, durante 2018-2019. Se revisaron los expedientes clínico-electrónicos considerando: diagnóstico de referencia, etiología, género, edad, lugar de origen, nivel socioeconómico (NSE), confirmación diagnóstica y asesoramiento genético.

Resultado(s): Se atendieron 1148 pacientes, 735(64.1%) mujeres y 413(35.9%) varones, mediana de edad de 46.5 y 40.0 años, respectivamente. Mediana de años de escolaridad: 12.0. El 57.3% de los pacientes correspondió a las categorías 1-2 de 7 para NSE. Las principales patologías referidas a la CG fueron cáncer (41.7%), enfermedad monogénica (19.9%), enfermedad neuromuscular (8.5%), malformaciones (5.8%) y cromosomopatías (4.7%). La etiología de los padecimientos fue multifactorial (53.6%), monogénica (39.7%), cromosómica (6.3%) y mitocondrial (0.4%). Las enfermedades monogénicas(n=456) más frecuentes fueron cáncer hereditario (32.0%), enfermedad renal poliquística (6.8%) y neurofibromatosis(5.7%). Las enfermedades multifactoriales (n=595) más frecuentes fueron cáncer (53.1%), sistema vascular-linfático (4.9%) y endocrinopatías (3.4%). Las cromosomopatías más frecuentes fueron síndrome de Turner (29.2%) y síndrome de Down (19.4%). El 34.5% de los pacientes tenía prueba citogenética y/o molecular.

Conclusión(es): Los antecedentes de cáncer, probable enfermedad monogénica o neuromuscular son los principales diagnósticos de referencia a la CG en un hospital de adultos del tercer nivel. La frecuencia de enfermedades multifactoriales (53.6%) es similar a la reportada previamente en población latinoamericana. Las mujeres se atienden 80% más que los varones. Más de la mitad de los pacientes corresponden a las dos categorías más bajas de NSE y la tercera parte cuenta con diagnóstico citogenético y/o molecular.



PATOLOGÍAS DE REFERENCIA A LA CONSULTA DE GENÉTICA, ETIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ADULTA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Luis E. Mayoral Carrasco, Gabriela D. Mata Salgado, Lilian M. Córdova Caraveo, Larissa López Rodríguez, Andrea G. García Rueda, Tamara N. Kimball De Santiago, Osvaldo M. Mutchinick, Jazmín Arteaga Vázquez. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 60% de la patología genética del adulto es de etiología multifactorial. Se ha descrito en la literatura latinoamericana la prevalencia de los trastornos atendidos en la consulta de genética, encontrando una frecuencia mayor de padecimientos multifactoriales, seguidos de monogénicos y cromosomopatías. El conocer la prevalencia con que estas afecciones son referidas a la consulta de genética permitirá sistematizar protocolos de estudio clínico-molecular para un apropiado asesoramiento genético.

OBJETIVOS

1) Identificar las patologías con que se refieren los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCNSZ) a la Consulta de Genética. 2) Determinar la etiología de las mismas y 3) Conocer las características sociodemográficas de la población estudiada. 4) Establecer posible relaciones entre la etiología y las diferentes variables estudiadas, consideradas.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes que acudieron a la consulta de genética del INCNSZ, durante el periodo comprendido de enero de 2018 a diciembre de 2019. Se revisaron los expedientes clínico-electrónicos considerando: diagnóstico de referencia, etiología, género, edad, lugar de origen, nivel socioeconómico (NSE), confirmación diagnóstica y asesoramiento genético. Se realizó correlación entre las diferentes variables para establecer las características de la población atendida por el servicio de genética.

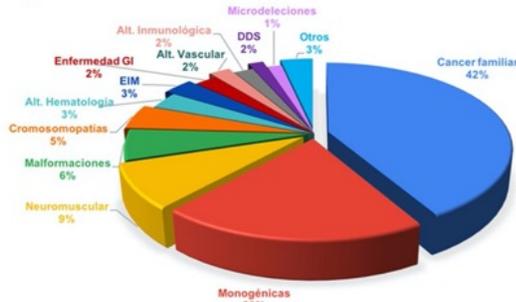


Figura 1. Motivos de referencia a la consulta de Genética en el INCNSZ, 2018-2019.

Etiología	Guio y cols. %	Moya y cols. %	Esmer y cols. %	Presente estudio %
Monogénica	21.9	16.6	29.2	39.7
Cromosómica	11.8	16.1	11.3	6.3
Multifactorial	65.7	67.3	43.4	53.6
No clásica	---	---	---	0.4
Otra	---	---	16.1	---

Tabla 1. Comparación de la frecuencia de la consulta de Genética por etiología con otros estudios latinoamericanos.

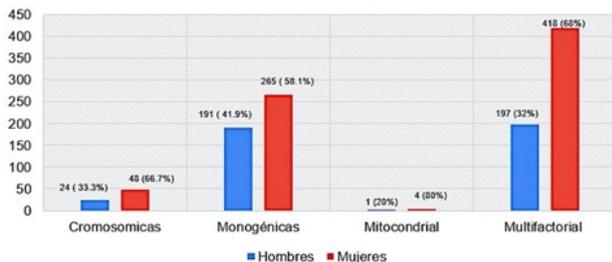


Figura 2. Consulta de Genética por etiología, diferencias en la proporción de hombre y mujeres atendidos.

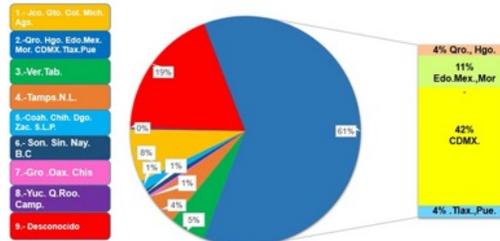


Figura 3. Origen de los pacientes que acuden a la CG en el INCNSZ por zona geográfica, 2018-2019.

Etiología	Nivel Socioeconómico (%)			
	1-2	3-4	5-6	>6
Cromosomopatías	70.8	27.7	0	1.3
Monogénicas	53.4	40.3	2.4	3.6
Mitocondrial	20.0	80.0	0.0	0.0
Multifactorial	54.7	39.6	2.9	2.6

Tabla 2. Distribución de NSE por etiología, en el total de pacientes atendidos en la consulta de Genética, 2018-2019

RESULTADOS

Se atendieron en el periodo señalado 1,148 pacientes, 735 (64.1%) mujeres y 413 (35.9%) varones, la mediana de edad fue de 46.5 y 40.0 años, respectivamente. Las principales patologías referidas a la CG fueron historia personal de cáncer y/o familiares con cáncer (41.7%), probable enfermedad monogénica (19.9%), enfermedad neuromuscular (8.5%), malformaciones congénitas (5.8%) y cromosomopatías (4.7%) (Figura 1). La etiología de los padecimientos fue multifactorial (53.6%), monogénica (39.7%), cromosómica (6.3%) y mitocondrial (0.4%). La proporción de la CG de etiología multifactorial en nuestra Institución fue similar a la reportada en otros estudios previos (Tabla 1). Se observó una diferencia en la proporción hombres:mujeres atendidos (H:M, para patología cromosómica 2.0:1.0, monogénica 1.3:1.0, mitocondrial 4.0:1.0 y multifactorial 2.1:1.0. (Figura 2). Las enfermedades monogénicas (n=456) más frecuentes fueron cáncer hereditario (32.0%), enfermedad renal poliquística (6.8%) y neurofibromatosis (5.7%). Las enfermedades multifactoriales (n=595) más frecuentes fueron cáncer (53.1%), del sistema vascular-linfático (4.9%) y endocrinopatías (3.4%). Las cromosomopatías más frecuentes fueron síndrome de Turner (29.2%) y síndrome de Down (19.4%). El 34.5% de los pacientes contaba con prueba citogenética y/o molecular confirmatoria. La mayor parte de los pacientes provenían del centro del país (61%), de estos, la mayoría pertenecen a la Ciudad de México (68%) (Figura 3). La mediana de años de escolaridad fue de 12.0, observándose un año de diferencia entre varones y mujeres. Clasificando NSE de 1-7, siendo 1 el nivel más bajo, se encontró que el 57.3% de los pacientes correspondió a las categorías 1-2 (Tabla 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Los antecedentes de cáncer, probable enfermedad monogénica o neuromuscular son los principales diagnósticos de referencia a la CG en un hospital de adultos del tercer nivel.
- Considerando la etiología de las enfermedades genéticas de los pacientes atendidos en la CG, las enfermedades multifactoriales (53.6%), y las monogénicas son las más frecuentes (39.7%).
- La frecuencia de enfermedades multifactoriales en el adulto es similar a la reportada previamente en población latinoamericana.
- Las mujeres se atienden 80% más que los varones (35.9% a 64.1%).
- Las mujeres atendidas en la CG tiene un nivel de escolaridad ligeramente mayor al de los varones atendidos
- Más de la mitad de los pacientes atendidos en la CG corresponden a las dos categorías de NSE más bajas, a pesar de ello, la tercera parte de los pacientes cuenta con diagnóstico citogenético y/o molecular confirmatorios.
- La población que más frecuentemente se atiende en el INCNSZ, por cercanía geográfica, proviene de los estados del centro de país (61.0%).

REFERENCIAS

- Gulo, J. A., & Zarate, I. M. (2011). Consulta de genética médica en un hospital de segundo nivel en Colombia: impacto médico y social. *Revista Salud Bosque*, 1(1), 25-32.
- Esmer, C., Urraca, N., Carnevale, A., & Del Castillo, V. (2004). Patient follow-up is a major problem at genetics clinics. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 125(2), 162-166.
- Moya, A., Hernández, M., & Mellado, C. (2016). Impacto de la enfermedad genética en los ingresos hospitalarios en un Servicio de Pediatría. *Revista médica de Chile*, 144(2), 188-193

GEM-28

Presentación de un caso de síndrome de deleción 9p

Isabel Alicia Loya Aguilar, CMN 20 de noviembre ISSSTE | isaloya.md@gmail.com

Introducción: El síndrome de deleción 9p es una alteración cromosómica de menos de un caso por millón. En el 50% de estos se debe a una alteración de novo y en el 50% restante es resultado de una traslocación balanceada en alguno de los padres. El fenotipo es variable y se caracteriza por rasgos faciales dismorficos, hipotonía, discapacidad intelectual y anomalías genitourinarias. La deleción 9p es heterogénea con tamaños de deleción variables relacionados con la presentación clínica. La región crítica para el fenotipo característico es de 4 a 6 Mb en 9p22

Objetivo(s): Reporte de caso

Material(es) y Método(s): Caso clínico pediátrico, historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete

Resultado(s): Paciente de 1 año 2 meses de edad, producto de la gesta 3, peso 3500g (PC50), talla 56 cm (PC 75-90), asignación de sexo femenino al nacimiento. Antecedente de clitoromegalia a los 40 días de vida. Desarrollo psicomotor: sostén cefálico 12 meses, sedestación 14 meses, emisión de monosílabos 12 meses. EF: normocéfalo, frente prominente, cejas arqueadas, puente nasal ancho y deprimido, columnela corta, punta nasal aplanada, labio superior delgado y micrognatia. Genitales con micropene, hipospadias proximal interesrotal, etapa IV de escala de Prader, criptorquidia bilateral y testículos en canal inguinal. USG abdominal: testículos en canal inguinal. USG pélvico: sin visualizar estructuras femeninas. Cariotipo: 46,XY,del(9)(p22) [40]. Cariotipo padre: 46,XY [30] Cariotipo madre: 46,XX [30]

Conclusión(es): Se presenta un caso de deleción de 9p, que incluye la región p22ter. El paciente presenta las características consenso del síndrome, excepto la trigonocefalia lo que puede explicarse por reportes actuales que han ubicado al gen candidato de la trigonocefalia (CER1) fuera de la región crítica. Este caso aporta información a la literatura de la correlación genotipo-fenotipo; el cual depende del tamaño de la deleción y de los genes limitados por el sexo en la región involucrada.



Presentación de un caso de síndrome de deleción 9p

Isabel Alicia Loya-Aguilar¹, Liliana García-Ortiz², María del Carmen Chima-Galán^{1,2}

1. Servicio de Genética Médica, 2. División de Medicina Genómica
"Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"

isaloya.md@gmail.com; carmenchimag@yahoo.com.mx

Palabras Clave: deleción 9p22, discapacidad intelectual, dismorfias craneofaciales y anomalías genitourinarias.



ISSSTE

Introducción. El síndrome de deleción 9p se presenta en < 1:1000 000 casos. 50% es resultado de una traslocación balanceada en alguno de los padres. El fenotipo se caracteriza por rasgos faciales dismórficos, hipotonía, discapacidad intelectual y anomalías genitourinarias. La deleción 9p es heterogénea relacionada con la presentación clínica. La región crítica para el fenotipo clásico es de 4 a 6 Mb en 9p22

Objetivo. Reporte de caso.

Material y métodos. Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultados. Paciente de 1 año 2 meses de edad, producto de la gesta 3, peso 3500g (PC50), talla 56 cm (PC 75-90), asignación de sexo femenino al nacimiento. Antecedente de clitoromegalia a los 40 días de vida. Retraso del desarrollo. EF: [Fig.1 características craneofaciales](#) y [Fig.2 anomalías genitourinarias](#)

Discusión. Son pocos los casos reportados con del 9p22, se le han clasificado en la literatura como monosomía parcial por la cantidad de material genético que se pierde en los puntos de ruptura, que en su mayoría son en las regiones 9p21-p24; esta región incluye a los genes de reversión sexual (*DMRT1* y *DMRT3*), retraso del desarrollo (*DOCK8*, *KANK1*, *SLC1A1* y *GLDC*) y trigonocefalia (*CER1*). No existe una relación fenotipo/genotipo, por lo que la descripción clínica de estos casos es sumamente importante ([Tabla 1](#)). Se ha postulado que la haploinsuficiencia de los genes señalados combinado con otros defectos genéticos sean responsables del fenotipo.



Fig. 1 Características craneofaciales.



Fig. 2 Anomalías genitourinarias.

USG abdominal: testículos en canal inguinal.
USG pélvico: sin visualizar estructuras femeninas.
Cariotipo: 46,XY,del(9)(p22) [40]. [Fig.3](#)
Cariotipo padre: 46,XY [30]
Cariotipo madre: 46,XX [30]

Tabla 1. Comparación de características clínicas.

Características clínicas	Huret y cols.	Paciente
Retraso del desarrollo	100%	X
Trigonocefalia	100%	
Frente prominente	100%	X
Cejas arqueadas	81.4%	X
Fisuras palpebrales hacia arriba	33.3%	
Epicanto	76%	
Hipoplasia medifacial	86%	
Puente nasal deprimido	96.4%	X
Narinas anteverias	93.7%	
Filtrum largo	100%	X
Micrognatia	86.6%	X
Vermellón superior delgado		X
Anomalías genitourinarias	41.6%	X

Conclusiones. Se presenta un caso de deleción de 9p, que involucra la región p22-ter. El fenotipo de este paciente añade al espectro clínico mundial; el cual aún se debate si depende o no del tamaño de la deleción.

Bibliografía

1. Parker LK, Schedl A, Schimmer BP Gene interactions in gonadal development. *Annu Rev Physiol* 1999;61:417-33.
2. L Veltia R, Nunes M, Brauner R, et al. *Genomics*. 1997;41:271-274
3. Barbaro M, Cicognani A, Balsamo A, et al. *Clin Genet*. 2008;73:453-464.
4. J Livadas S, Mavrou A, Sofocleous C, et al. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003;143:174-177.

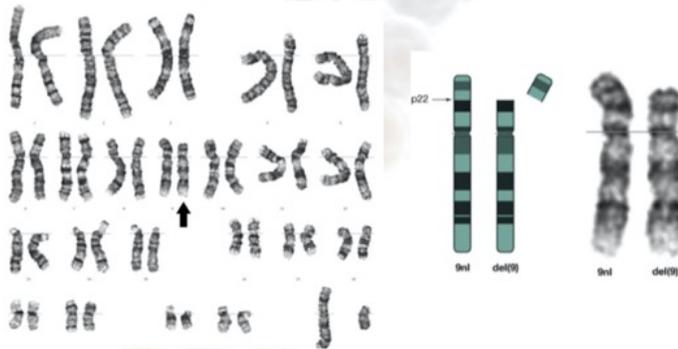


Fig.3A: Cariotipo bandas GTG 46,XY,del(9)(22) [40] y fig. 3B: Idiograma

GEM-29

Reporte de caso. Síndrome de Leigh con deficiencia del complejo II mitocondrial por mutación del gen SDHA

Israel Enrique Crisanto López, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla | María Patricia Saldaña Guerrero, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla | Rosa María Hernández Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social | Dulce María Castro Coyotl, Centro de Rehabilitación e inclusión infantil Teletón Puebla | salquepat@yahoo.com.mx

Introducción: El Síndrome Leigh [OMIM: 256000] condición neurológica, hereditaria y progresiva con patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al cromosoma X recesivo o de herencia mitocondrial; con heterogenicidad alélica, describiéndose alteraciones en genes BCS1L, SDHA, SURF1, COX15 y COX10. Los síntomas iniciales son hipotonía con pérdida de control cefálico, vómitos recurrentes y trastornos del movimiento

Objetivo(s): Paciente con dos mutaciones en el gen SDHA, asociadas al síndrome de Leigh

Material(es) y Método(s): Paciente femenina de 9 años que empieza la bipedestación y monosílabos a los 3 años 6 meses. A los 6 meses se detecta desviación de la mirada y pérdida de fuerza en extremidades inferiores e hipotiroidismo. A los 8 años inició crisis convulsivas. Es referida por presentar hipotonía. A la exploración física se encontró Peso: 17.8 Kg. Talla: 125cm. Perímetro cefálico: 48cm. Circunferencia de brazo: 15.5cm. Cara: facies simétrica, estrabismo convergente bilateral. Extremidades: superiores integra, simétricas, actitud libre, tono disminuido, trofismo disminuido, arcos de movilidad pasivos completos, reflejos de estiramiento muscular normales. Extremidades inferiores integra, asimétricas, con acortamiento de 2 cm de miembro pélvico izquierdo, tono y trofismo disminuidos, arcos de movilidad pasivos completos, reflejos de estiramiento muscular +++/ +++, clonus agotable izquierdo, sin contracturas control volitivo regular, movilidad espontánea disminuida. Biopsia muscular anormal compatibles con probable distrofia muscular. Se realiza estudio Genético de Exoma Dirigido.

Resultado(s): Se reporta en estado heterocigoto la variante patogénica c.1571C>T (p.Ala524Val) del gen SDHA (MIM: *600857) asociada a cardiomiopatía dilatada tipo 1GG (MIM: #613642), síndrome de Leigh (MIM: #256000), deficiencia del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial (MIM: #252011) y paragangliomas tipo 5 (MIM: #614165); y la variante de significado clínico incierto c.818C>T (p.Thr273Ile) en el mismo gen.

Conclusión(es): Los datos clínicos concuerdan con síndrome de Leigh, ocasionado por dos mutaciones en el gen SDHA, por lo que se considera un heterocigoto compuesto.

REPORTE DE CASO. SÍNDROME DE LEIGH CON DEFICIENCIA DEL COMPLEJO II MITOCONDRIAL POR MUTACIÓN DEL GEN *SDHA*



Israel Enrique Crisanto López¹, Dulce María Castro-Coyotl², Rosa María Hernández Camacho³,
María Patricia Saldaña Guerrero¹
1 Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
israel.crisanto@alumno.buap.mx
2 Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla.
3 Departamento de Genética del Instituto Mexicano del Seguro Social



Palabras clave: Síndrome de Leigh, Gen *SDHA*, Deficiencia del Complejo II mitocondrial

Introducción

El Síndrome Leigh [OMIM: 256000] es una condición neurológica, hereditaria y progresiva con patrón de herencia autosómico recesivo, ligado al cromosoma X recesivo o de herencia mitocondrial; con heterogenicidad alélica y alteraciones en genes *BCS1L*, *SDHA*, *SURF1*, *COX15* y *COX10*. Su prevalencia al nacimiento se estima en 1/36000 habitantes. Se puede presentar a cualquier edad, aunque típicamente se manifiesta antes de los 12 meses de edad. Los síntomas iniciales son la falta de adquisición de las habilidades del desarrollo motor, hipotonía con pérdida de control cefálico, vómitos recurrentes y trastornos del movimiento.

Objetivo

Paciente con dos mutaciones en el gen *SDHA*, asociadas al síndrome de Leigh

Material y Método

Paciente femenina de 9 años la cual es referida por presentar hipotonía. Al interrogatorio refiere desviación de la mirada y pérdida de fuerza en extremidades inferiores e hipotiroidismo a los 6 meses, bipedestación y monosílabos a los 3 años 6 meses y crisis convulsivas a los 8 años. Peso: 17.8Kg Talla: 125cm. Perímetro cefálico: 48cm. Facies simétrica, estrabismo convergente bilateral. Extremidades superiores tono y trofismo disminuido. Extremidades inferiores asimétricas, con acortamiento de 2 cm de miembro pélvico izquierdo, tono y trofismo disminuidos, clonus agotable izquierdo, movilidad espontánea disminuida.

Biopsia muscular anormal compatibles con probable distrofia muscular. Se realiza estudio Genético de Exoma Dirigido.

Resultado

Se reporta en estado heterocigoto la variante patogénica c.1571C>T (p.Ala524Val) del gen *SDHA* (MIM: *600857) asociada a cardiomiopatía dilatada tipo 1GG (MIM: #613642), síndrome de Leigh (MIM: #256000), deficiencia del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial (MIM: #252011) y paragangliomas tipo 5 (MIM: #614165); y la variante de significado clínico incierto c.818C>T (p.Thr273Ile) en el mismo gen. Figura 1.

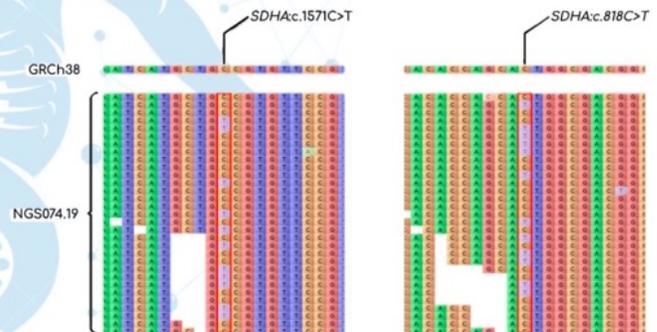


Figura 1. Variantes encontradas en el gen *SDHA* en la muestra de la paciente. Las variantes están encerradas en rojo y su designación está indicada por encima de los alineamientos.

Conclusión

Los datos clínicos concuerdan con diagnóstico de síndrome de Leigh, ocasionado por dos mutaciones en el gen *SDHA*, con un patrón de herencia autosómica recesiva de forma heterocigoto compuesto.

Referencias

- Orphanet. (2020). Orphanet. [online] Disponible en: https://www.orphanet.org/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=506
- Parfait, B et al. "Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome." *Human genetics* vol. 106,2 (2000): 236-43. doi:10.1007/s004390051033

GEM-30

Reporte de un caso son síndrome Cardio-Facio-Cutáneo debido a variante patogénica en MAP2K1

Brenda Mora Bonilla, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM) | Yaneris Romero Bolaños, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM) | Lucina Bobadilla Morales, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM) | Alfredo Corona Rivera, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM) | Christian Peña Padilla, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM) | Jorge Román Corona Rivera, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM), Instituto de Genética Humana | bren.mbonilla@gmail.com

Introducción: Introducción. El síndrome cardio-facio-cutáneo (SCFC, OMIM 115150) es una RASopatía caracterizada por dismorfismo facial, discapacidad intelectual, talla baja y afectación neurológica, cardiovascular, cutánea, etc. Sus manifestaciones se superponen entre el síndrome Noonan (SN) y síndrome Costello (SC).

Objetivo(s): Objetivo. Presentar el caso de una paciente con SCFC con una variante patogénica del gen MAP2K1.

Material(es) y Método(s): Reporte clínico. Propositus de 2 meses, hija de padres sanos no consanguíneos, probable Poliquistosis Renal en rama paterna, diagnóstico prenatal de polihidramnios y ectasia renal bilateral (ERB). Nacida a las 35.5 semanas de gestación, con peso 2550 gr (p50) y talla 49 cm (p75). A los dos meses de edad con peso 3180g (-3.7), talla 52cm (-2.18) y PC 36.6 cm (-1.46), normocefalia, remolino parietal derecho, cabello crespo, facies triangular, hipertelorismo leve, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, nariz de base ancha, paladar ojival, orejas con implantación baja, pectus carinatum, manos de apariencia cuadrada con pliegues profundos e hiperlaxitud articular distal. A los 2 años con peso 5.585kg (-6.85), talla 69.8cm (-5.2) y PC 43.8cm (-2.78), sostén cefálico a los 11 meses, sin sedestación y pobre desarrollo de lenguaje (balbucea). Neuroimagen: hipoplasia de cuerpo calloso. Ecocardiograma: válvula pulmonar displásica con leve estenosis y foramen oval permeable. Ultrasonido renal: ERB. Cistograma miccional y tamiz auditivo normales. Cariotipo 46,XX. Panel molecular: variante patogénica c.383G>T (p.Gly128Val) en MAP2K1.

Resultado(s):

Conclusión(es): Conclusiones. El SCFC, SN y SC presentan características clínicas similares y son por alteraciones en la vía RAS/MAPK. Se postula un espectro clínico continuo entre SCFC y SN, con el SC como el fenotipo más severo. La frecuencia de variantes en MAP2K1 es: SCFC (10%), SC (20%) y SN (4.3%). G128V se reportó en dos individuos con SCFC, siendo de novo en uno. La facies, talla baja, retraso global del desarrollo, las alteraciones sistémicas y la variante encontrada, confirman el diagnóstico de SCFC.



REPORTE DE UN CASO CON SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÁNEO DEBIDO A VARIANTE PATOGENÉTICA EN MAP2K1.



Mora Bonilla Brenda¹, Romero Bolaños Yaneiris¹, Bobadilla Morales Lucina¹, Corona Rivera Alfredo², Peña Padilla Christian¹, Corona Rivera Jorge Román^{1,3}
¹Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética ²Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM) ³Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.
 christian.pena@academicos.udg.mx

Introducción. El síndrome cardio-facio-cutáneo (SCFC, OMIM 115150) es una RASopatía caracterizada por dismorfismo facial, discapacidad intelectual, talla baja y afectación neurológica, cardiovascular, cutánea, etc. Sus manifestaciones se sobrepone entre el síndrome Noonan (SN) y síndrome Costello (SC).

Objetivo: Presentar el caso de una paciente con SCFC con una variante patogénica del gen *MAP2K1*.

Reporte clínico. *Propositus* de 2 meses, hija de padres sanos no consanguíneos, probable Poliquistosis Renal en rama paterna, diagnóstico prenatal de polihidramnios y ectasia renal bilateral (ERB). Nacida a las 35.5 semanas de gestación, con peso 2550 gr (p50) y talla 49 cm (p75). A los dos meses de edad con peso 3180g (-3.7), talla 52cm (-2.18) y PC 36.6 cm (-1.46), normocefalia, remolino parietal derecho, cabello crespo, facies triangular, hipertelorismo leve, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, nariz de base ancha, paladar ojival, orejas con implantación baja, *pectus carinatum*, manos de apariencia cuadrada con pliegues profundos e hiperlaxitud articular distal. A los 2 años con peso 5.585kg (-6.85), talla 69.8cm (-5.2) y PC 43.8cm (-2.78), sostén cefálico a los 11 meses, sin sedestación y pobre desarrollo de lenguaje (balbucea). Neuroimagen: hipoplasia de cuerpo calloso. Ecocardiograma: válvula pulmonar displásica con leve estenosis y foramen oval permeable. Ultrasonido renal: ERB. Cistograma miccional y tamiz auditivo normales. Cariotipo 46,XX. Panel molecular: variante patogénica c.383G>T (p.Gly128Val) en *MAP2K1*.



Figura 1. Facies triangular (A), orejas de implantación baja (B), pliegues palmares profundos (C), hiperqueratosis plantar (D).

Rasopatías	SÍNDROME NOONAN	SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÁNEO	SÍNDROME COSTELLO
<i>MAP2K1/MEK1</i>	4.3%	10%	20%
Dismorfología facial	Hipertelorismo, nariz corta y ancha, filtrum prominente, mentón pequeño, orejas de implantación baja y rotación posterior	Hiperplasia de crestas supraorbitarias	Facies coarse
Cabello	Delgado (infancia) o rizado (infancia tardía)	Escaso y frágil Cejas y pestañas ausentes	Calvicie fronto-temporal
Cutáneo	Queratosis folicular	Hiperqueratosis, ictiosis, queratosis folicular, ulceritoma ofriógenes	Crestas palmares y plantares profundas Papilomas
Cardiovascular	Estenosis válvula pulmonar (<i>PTPN11, SOS1</i>) Cardiomiopatía hipertrófica (<i>RAF1, RIT1</i>)	Estenosis válvula pulmonar (<i>MEK1 37%</i>) Cardiomiopatía hipertrófica (<i>BRAF</i>)	Cardiomiopatía hipertrófica Estenosis pulmonar no progresiva Arritmias

Tabla 1. Tabla comparativa entre tres diferentes rasopatías. (Fuente: Allanson et al., 2016; Nava et al., 2007)

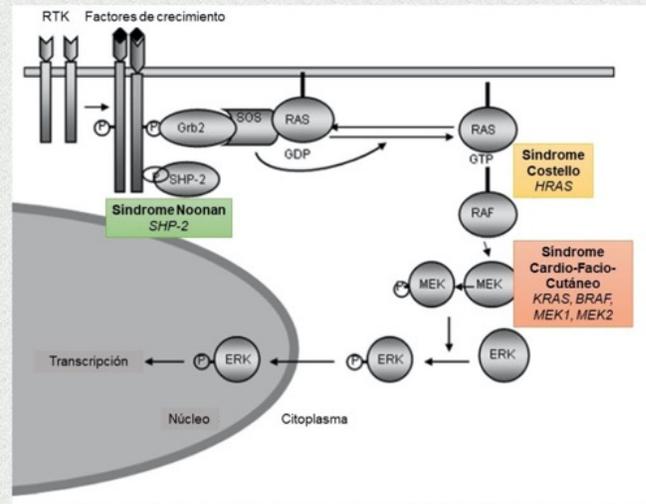


Figura 2. Vista general de la vía de la RAS/MAPK y los síndromes asociados. (Tomado y modificado de: Witters et al., 2008)

Conclusiones. El SCFC, SN y SC presentan características clínicas similares y son por alteraciones en la vía RAS/MAPK. Se postula un espectro clínico continuo entre SCFC y SN, con el SC como el fenotipo más severo. La frecuencia de variantes en *MAP2K1* es: SCFC (10%), SC (20%) y SN (4.3%). G128V se reportó en dos individuos con SCFC, siendo *de novo* en uno. La facies, talla baja, retraso global del desarrollo, las alteraciones sistémicas y la variante encontrada, confirman el diagnóstico de SCFC.

Bibliografía:

1. Aoki Y, Wilson T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 2018;91(1):33-39.
2. Allanson DR, Mittern B. Further delineation of cardiac Noonan syndrome: clinical features of 58 individuals with proven mutations. *J Med Genet.* 2018;45(1):149-154.
3. Band RA, Savelkoul H, Benoit P, Sore S, Singer Y. Antenatal diagnosis of cardiac facio-cutaneous syndrome: Prenatal characteristics and distribution of facial features in patients with Noonan syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;240:242-245.
4. Canalis A, Garcia-Mohar J, Perez-Ripoll A, et al. Distal brachydactyly, cutaneous hyperkeratosis, and intellectual disability in 11 patients with RASopathies syndrome: a Noonan syndrome related disorder: clinical and molecular findings. *Mol Clin Oncol.* 2013;14(2):67-73.
5. Chen L, Chen L, Lu C, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome associated pathogenic MAP2K1 variants activate autophagy. *Gene.* 2020;779:144450.
6. Wang Renwei EM, Lichtenberg MR, Gysin TP, Aoki Y, Sore S. The prenatal presentation of cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;144(4):1016-1020.
7. Allanson DR. Objective diagnosis of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: A comparison of three members of the RAS/MAPK signaling pathway. *Am J Med Genet A.* 2006;140(15):2570-7.
8. Drost ML, Bakker A, Postma-van der Lende C, Ligt P, van der Kooij A, van der Kooij A, van der Kooij A, van der Kooij A. Spectrum of MEK1 and MEK2 gene mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome and genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet.* 2008;140(15):2570-7.
9. Nava C, Hanna M, Michal C, Ferreira S, Pimenta N, Wilson T, Aoki Y, Matsubara Y, Arvelo R, Lacombe D, Paumant E, Parfait B, Baumann C, Héron D, Sigaudy S, Toulain A, Rio M, Goldenberg A, Lehup B, Verloes A, Cava H. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signaling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet.* 2007;44(12):763-71.

GEM-31 Síndrome de Phelan-McDermid por Cromosoma 22 en Anillo: Descripción fenotípica y citogenética. Reporte de un caso.

María Emilia Mendizábal Rodríguez, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Gilda Garza-Mayén, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | María del Pilar Navarrete Meneses, Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría | Victoria Del-Castillo Ruiz, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Verónica Ulloa Avilés, Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría | Esther Lieberman Hernández, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | marie_14_mr@hotmail.com

Introducción: El síndrome de Phelan McDermid (SPMD) es causado por la delección en 22q13.3. La región crítica del (SPMD) abarca aproximadamente 100 kb incluyendo tres genes: ACR, RABL2B y SHANK3 siendo éste el principal responsable del fenotipo clínico. Se han descrito ~1200 pacientes, de los cuales menos del 10% son secundarios a un cromosoma en anillo r(22) generalmente de novo. El SPMD es una entidad con gran heterogeneidad fenotípica, se describe retraso severo del neurodesarrollo, hipotonía, alteraciones conductuales, espectro autista y dismorfias faciales tales como dolicocefalia, pestañas largas y labios prominentes. Esta demostrada la correlación entre el fenotipo clínico y el tamaño de la delección.

Objetivo(s): 1) Presentación de un caso con diagnóstico de (SPMD) por cromosoma 22 en anillo. 2) Revisión de la literatura

Material(es) y Método(s): Femenino de 4 años que cursa con hipotonía, (RSND), ausencia del lenguaje, leucomalacia cerebral, dismorfias faciales (cejas rectas, ojos hundidos, pestañas largas, hipoplasia medio facial), agenesia renal izquierda y dermatosis por manchas hipo e hipercrómicas con distribución generalizada. 1. Descripción clínica del paciente. 2. Realización de estudio citogenético por bandas GTG en sangre periférica y FISH con sondas locus específico de pintado completo y centromérica.

Resultado(s): Cariotipo por bandas GTG con hallazgo de r(22) en 25 células analizadas. Para determinar si presentaba delección de 22q13.3, se realizó FISH que reportó: 46,XX,r(22)(p11.2q13?).ish r(22)(WCP22+, D22Z1+, TUPLE1+, ARSA-). Ambos padres con cariotipo normal. Se realiza revisión de casos reportados en la literatura para comparar datos clínicos asociados a la delección 22q13.3 con las manifestaciones del paciente. Se analiza un caso de (SPMD) por r(22) así como la revisión de casos similares en la literatura. Este reporte amplía nuestro conocimiento en la correlación de los diferentes mecanismos cromosómicos y su consecuencia en el fenotipo clínico.

Conclusión(es): El reporte sistemático de estos casos permite conocer su prevalencia en nuestro país.



Síndrome de Phelan-McDermid por Cromosoma 22 en Anillo: Descripción fenotípica y citogenética. Reporte de un caso

Mendizábal Rodríguez María Emilia¹, Garza-Mayén Gilda¹, Navarrete Meneses Ma.Pilar¹, Del-Castillo Ruiz Victoria¹, Ulloa Avilés Verónica¹, Lieberman Hernández Esther¹.

1. Departamento de Genética Humana, 2. Laboratorio de Genética y Cáncer. Instituto Nacional de Pediatría, CDMX.

estherlieberman@yahoo.com.mx, marie_14_mr@hotmail.com

Introducción

El síndrome de Phelan-McDermid (SPMD), es causado por una deleción en la región 22q13.3. La región crítica del SPMD abarca aproximadamente 100 kb e incluye tres genes, *ACR*, *RABL2B* y *SHANK3*, éste último se considera el principal responsable del fenotipo clínico, ya que su pérdida resulta en la inestabilidad de la estructura sináptica. Se han descrito ~1200 pacientes, de los cuales <10% son secundarios a un cromosoma 22 en anillo r(22), generalmente *de novo*. El SPMD es una entidad con gran heterogeneidad fenotípica caracterizada por retraso global del neurodesarrollo (RGND), hipotonía, alteraciones conductuales, trastorno del espectro autista y dismorfias faciales como dolicocefalia, nariz bulbosa y labios prominentes.¹

Objetivo

Presentación de un caso de SPMD por cromosoma 22 en anillo y revisión de la literatura.

Material y Métodos

- Presentación de resultados del estudio citogenético en sangre periférica y FISH con sondas locus específico, de pintado completo y centromérica.
- Revisión y comparación de casos reportados en literatura.

Resultados

Femenino de 5 años 9 meses de edad producto de la G1 de padres sanos no consanguíneos, sin antecedentes perinatales de importancia. Actualmente peso 17.7 kg (z-0.7), talla 105 cm (z-1.1), PC 50 cm (z-0.4), con hipotonía, RGND, ausencia del lenguaje, leucomalacia cerebral, dismorfias faciales (Fig 1) y agenesia renal izquierda. El cariotipo por bandeado GTG mostró un r(22) en 25 células analizadas. Se realizó FISH que demostró: 46,XX,r(22)(p11.2q13?).ish r(22)(WCP22+, D22Z1+, TUPLE1+, ARSA-) (Fig 2). Estudio citogenético de ambos padres normal. Existen algunas diferencias clínicas entre los pacientes con SPMD por deleción terminal y secundarios a r(22) (Tabla 1).²

Tabla 1. Comparación de casos reportados por SPMD deleción 22q13.2 y SPMD r(22)

Manifestaciones clínicas	SPMD Deleción 22q13.3 %	SPMD r(22)		Paciente
		n	%	
Retraso en el lenguaje	>98	26/26	100	+
Falla de medro	0	4/17	24	-
Convulsiones	>25	5/30	17	+
Alteraciones genito-uritarias	>25	5/30	17	+
Alteraciones cardiovasculares	>20	4/30	13	-
Alteraciones cerebrales	15	NA	0	+

Modificado de Hannachi et al. Cytogenet Genome Res 2013;140:1-11²

Figura 1. Fenotipo clínico

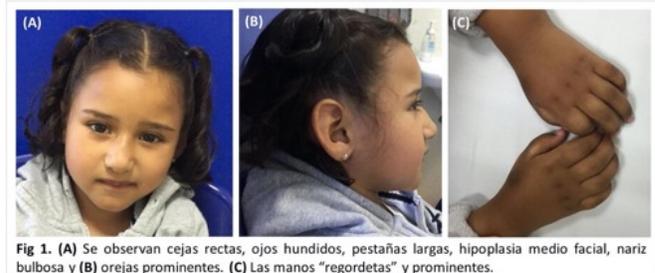


Fig 1. (A) Se observan cejas rectas, ojos hundidos, pestañas largas, hipoplasia medio facial, nariz bulbosa y (B) orejas prominentes. (C) Las manos "regordetas" y prominentes.

Discusión

El cuadro clínico del SPMD por r(22) se caracteriza por presentar, al igual que la deleción terminal (22q13.3), un espectro fenotípico muy amplio; sin embargo, se ha asociado a una presentación más grave. En general, las deleciones de mayor tamaño observadas en pacientes con r(22), se han relacionado con una mayor severidad del cuadro, específicamente con respecto al retraso psicomotor, la ausencia del lenguaje y las dismorfias faciales. Esto se ha considerado secundario a la implicación de otros genes adicionales a *ACR*, *RABL2B* y *SHANK3*.³ Con base en lo anterior consideramos que la ausencia del lenguaje de nuestra paciente podría ser explicado por esto.

Figura 2. Fenotipo citogenético

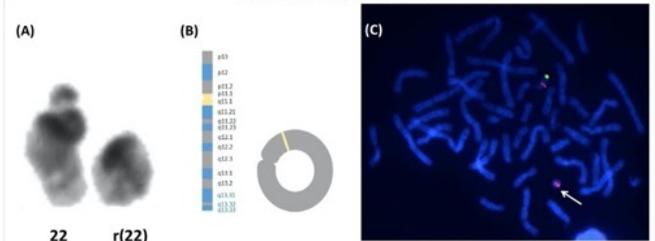


Figura 2. (A) Cariotipo parcial 46,XX,r(22) e (B) ideograma y representación de cromosoma en anillo. (C) FISH: 46,XX,r(22)(p11.2q13?).ish r(22)(TUPLE1+, ARSA-) donde se observa ausencia de hibridación de ARSA (flecha).

Conclusiones

1. Presentamos paciente con SPMD por r(22).
2. Reportar estos casos contribuye a una mejor caracterización del cuadro clínico y permite conocer su prevalencia en nuestro país.
3. La revisión de reportes previos secundarios a este mecanismo podría establecer la posibilidad de una correlación fenotípica con respecto a los hallazgos citogenéticos.
4. Ampliar el estudio citogenético con CMA ayudaría a determinar los puntos de ruptura y genes involucrados asociados al fenotipo.

Bibliografía 1. Harony-Nicolas H, De Rubéis S, Kolevzon A, Buxbaum JD. Phelan McDermid Syndrome: From Genetic Discoveries to Animal Models and Treatment. *J Child Neurol.* 2015. 2. Hannachi H, Mougou S, Benabdallah I, Soayh N, Kahloul N, Gaddour N, Le Lor'h M, Sanlaville D, El Ghezal H, Saad A. Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22 in two unrelated patients. *Cytogenet Genome Res.* 2013;140(1):1-11. 3. Ismail S, Kamel AK, Ashaat EA, Mohamed AM, Zaki MS, Aboul-Ezz EH, Hammad SA, Sayed IS, El Rubi MO. Clinical and cytogenetic analysis of terminal 22q13.3 deletion in two patients with ring chromosome 22. *Middle East J Med Genet* 2018;7:139-44

GEM-32 Síndrome Donohue causado por una mutación heterocigota compuesta del gen INSR: reporte de caso y revisión de la literatura

Guadalupe Elena Morales Domínguez, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca | dra.elenamoraesd@gmail.com

Introducción: El síndrome Donohue (OMIM #246200) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación del gen INSR, que ocasiona resistencia severa a la insulina. Presenta hiperinsulinemia con hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia posprandial, restricción severa del crecimiento prenatal y posnatal, hipotonía y retraso del desarrollo. Su incidencia es de 1:1000,000 nacidos vivos. La esperanza de vida es alrededor de un año.

Objetivo(s): Presentar el segundo paciente con síndrome Donohue clásico en México, con una mutación heterocigota compuesta del gen INSR no reportada previamente.

Material(es) y Método(s): Propositus recién nacido, producto de tercera gesta. Antecedente de RCIU y diabetes gestacional durante el embarazo. Nacida por parto vaginal a las 37.4 semanas de gestación. Peso 1700g (600 mcU/ml. Se realizó ecocardiograma que descartó miocardiopatía hipertrófica. En vigilancia por nefrología por hallazgo ultrasonográfico de cambios inflamatorios renales tipo I. A los 11 meses se realizó ultrasonido abdominal con hallazgo de ovario poliquístico bilateral.

Resultado(s): El estudio de secuenciación reportó dos variantes en estado heterocigoto de INSR: c.2621C>T (p.Pro874Leu) y c.3712C>T (p.Gln1238*), clasificadas como probablemente patogénica y patogénica, respectivamente.

Conclusión(es): Se han descrito más de 150 variantes causantes de la enfermedad y no se ha encontrado una relación genotipo-fenotipo. El modelo in-silico de la variante c.2621C>T predice un efecto deletéreo sobre el gen y reporta c.3712C>T como variante nula del gen. Esta patología tiene muy mal pronóstico y no existe tratamiento específico, aunque están en investigación la terapia con rhIGF-1 y la metreleptina.

SINDROME DONOHUE CAUSADO POR UNA MUTACIÓN HETEROCIGOTA COMPUESTA DEL GEN *INSR*: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Morales Domínguez Guadalupe Elena¹, Mora Bonilla Brenda¹, Sánchez Aranda Cristian Irela¹, Peña Padilla Christian¹, Corona Rivera Jorge Román^{1,2}, Couce Pico María Luz, González Vioque Emiliano

¹Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; ²Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

INTRODUCCIÓN: El síndrome Donohue (OMIM #246200) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación del gen *INSR*, que ocasiona resistencia severa a la insulina. Presenta hiperinsulinemia con hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia postprandial, restricción severa del crecimiento prenatal y posnatal, hipotonía y retraso del desarrollo. Su incidencia es de 1:1000,000 nacidos vivos. La esperanza de vida es alrededor de un año.

OBJETIVO: Presentar la segunda paciente con síndrome Donohue clásico en México, causado por una mutación heterocigota compuesta del gen *INSR* no reportada previamente.

CASO CLÍNICO: *Proposita* producto de tercera gesta, el embarazo cursó con diabetes gestacional y se identificó retardo del crecimiento. Nació por parto vaginal a las 37.4 semanas de gestación. Peso 1700g (<P3) y talla 44cm (P10). Apgar de 8 y 9 al primer y quinto minutos de vida, respectivamente. A la exploración cabello abundante, rasgos faciales gruesos, hiperplasia gingival, pezones prominentes, hipertrichosis generalizada, clitoromegalia, extremidades hipotróficas (Fig. 1). Desde el primer día de vida presentó hipoglucemia de hasta 42 g/dl e hiperglucemias porprandiales de hasta 236 mg/dl, ambas de difícil control. El péptido C fue de 3.58 ng/ml y la insulina >600 mcU/ml. El ecocardiograma descartó miocardiopatía hipertrófica. Ecosonograma renal con cambios inflamatorios renales tipo I y abdominal a los 11 meses, con ovarios poliquísticos. El estudio del gen *INSR* por NGS encontró la variante sin sentido: NM_000208(*INSR*): c.3712C>T p.(Gln1238*) en el exón 21 y, una variante de sentido erróneo: NM_000208(*INSR*): c.2621C>T p.(Pro874Leu) en el exón 13, clasificadas como patogénica y probablemente patogénica, respectivamente. Su análisis *in silico* mostró que ambas son causantes de enfermedad (Tabla 1). Solo la segunda variante ha sido reportada previamente en un paciente con síndrome Donohue y afecta un aminoácido altamente conservado (Fig. 2).



Figura 1. Fenotipo al nacimiento (a) y a los 13 meses, mostrando facies típica (b), acantosis nigricans, hipertrichosis, hiperplasia gingival, de pezones y clitoris (c, d).

Tabla 1. Análisis *in silico* de patogenicidad de las variantes encontradas en la *proposita*.

Variante	General		Conservación	Funcional	
	DANN	Mutation tester	GERP	SIFT	Provean
c.2621C>T	0.9992	Disease causing	5.6199	Dañina	Dañina
c.3712C>T	0.9982	Disease causing	5	-	-

Tabla 2. Manifestaciones informadas en pacientes con confirmación molecular del síndrome Donohue

Manifestaciones	Proposita	Frecuencia
Retardo del crecimiento intrauterino	+	20/20
Hiperglicemia postprandial	+	20/20
Hiperinsulinemia severa	+	20/20
Facies característica	+	20/20
Implantación baja de las orejas	+	19/20
Marcada falta de grasa subcutánea	+	20/20
Acantosis nigricans	+	12/14
Hirsutismo	+	19/20
Pezones prominentes	+	10/20
Hipertrofia gingival	+	5/20
Distensión abdominal	+	16/16
Hipertrofia biventricular	-	8/13
Nefrocalcinosis	+	6/12
Visceromegalia	+	3/8
Infecciones del tracto respiratorio	+	11/20
Genitomegalia	+	14/20
Ovario poliquístico	+	8/9
Disfunción hepática/hiperbilirrubinemia	+	9/11
Hernia inguinal	-	2/20



Fig. 2. Conservación de Pro874 en el receptor de insulina en vertebrados para la variante c.2621C>T p.(Pro874Leu) en el exón 13 del gen *INSR* (a), según <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene>. Modelo *in silico* del cambio missense (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)

CONCLUSIONES: Se han descrito más de 150 variantes causantes de la enfermedad y no se ha encontrado una relación genotipo-fenotipo (Tabla 2). El modelo *in silico* de la variante c.2621C>T predice un efecto deletéreo sobre el gen (Tabla 1 y Fig. 2). La variante *nonsense* c.3712C>T p.(Gln1238*) predice una proteína trunca y no ha sido previamente reportada. Esta patología tiene muy mal pronóstico y no existe tratamiento específico.

Agradecimientos al Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

GEM-33

Síndrome Meier Gorlin. Reporte de caso clínico

Josué Rendón Martínez, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE* | Liliana García Ortíz, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE* | Dulce María Zayago Angeles, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE* | Yuritzi Santillán Hernández, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE* | María del Carmen Chima Galán, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE* | josuerendon1993@gmail.com

Introducción: El síndrome Meier Gorlin (SMG) es un trastorno de talla baja AR con prevalencia estimada de < 1 caso por 1,000,000, caracterizada por la tríada de talla baja, alteraciones de rótula y microtia; además de microcefalia, rasgos faciales distintivos, hipoplasia mamaria, anomalías urogenitales, reflujo gastroesofágico, enfisema pulmonar congénito y edad ósea retrasada. Las complicaciones asociadas son talla baja, problemas de alimentación, hipoacusia, gonartrosis y complicaciones pulmonares. Se han identificado en 80% de pacientes mutaciones en genes asociados al complejo prerreplicativo.

Objetivo(s): Presentar reporte de caso.

Material(es) y Método(s): Caso clínico pediátrico, historia clínica genética y estudios radiológicos.

Resultado(s): Femenino de 9 años 4 meses de edad, producto de la segunda gesta de padres no consanguíneos. Embarazo con hipocinesia y restricción de crecimiento intrauterino (USG) en el 7°.mes. Nace a las 38 SDG por cesárea secundario a senescencia placentaria, peso 1,800 gramos, talla 41 centímetros, Apgar 8/9. Hospitalizada 20 días por peso bajo para la edad gestacional y reflujo gastroesofágico grado 3. Actualmente con diagnósticos de pie plano e hipoacusia conductiva izquierda. EF. Peso 15.5 kilogramos, talla 93 centímetros, perímetro cefálico 45 cm (todos PC < 3), microtia bilateral (grado II-B Tanzer), cejas arqueadas, paladar alto, tórax simétrico, área genital con clitoromegalia e hipoplasia de labios vaginales, extremidades integra simétricas, no se palpan rótulas. Radiografías AP y lateral de rodillas: Ausencia de rótula bilateral. Edad ósea correspondiente a edad cronológica, sin presencia de alteraciones costales ni claviculares. TAC craneal: Cambios en relación a infartos isquémico lacunares del centro semiovale bilaterales.

Conclusión(es): Se reporta el caso de una paciente con SMG, el cual es considerado un subtipo de talla baja proporcionada con características clínicas reconocibles. Debido a los pocos casos reportados, la exploración física minuciosa contribuirá a evitar la subestimación del síndrome y al diagnóstico clínico correcto para una atención adecuada.



SÍNDROME DE MEIER GORLIN REPORTE DE CASO CLÍNICO

Josué Rendón Martínez¹, Liliana García Ortíz¹, Dulce María Zayago Ángeles¹, Yuritzi Santillán Hernández¹, María del Carmen Chima Galán¹
 Servicio de Genética Médica y Medicina Genómica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE
 josuerendon1993@gmail.com, carmenchimamag@yahoo.com.mx
 Palabras clave: síndrome de Meier Gorlin, síndrome oído – patela – talla baja



Introducción. El síndrome Meier Gorlin (SMG) es un trastorno de talla baja autosómico recesivo con prevalencia estimada de < 1 caso por 1,000,000. Se caracteriza por la tríada de talla baja, aplasia o hipoplasia de rótula y microtia¹; además de microcefalia, rasgos faciales distintivos, hipoplasia mamaria, anomalías urogenitales, reflujo gastroesofágico, enfisema pulmonar congénito y edad ósea retrasada². Las complicaciones asociadas son talla baja, problemas de alimentación, pérdida de audición, gonartrosis temprana y complicaciones pulmonares. Se han identificado hasta en el 80% de los pacientes con SMG mutaciones en los genes que participan en el complejo prereplicativo.

Objetivos. Presentar reporte de caso.

Material y método. Caso clínico pediátrico, historia clínica genética y estudios radiológicos.

Resultados. Femenino de 9 años 4 meses de edad, producto de la segunda gesta de padres no consanguíneos. Embarazo con hipocinesia y restricción de crecimiento intrauterino en el 7º mes. Nace a las 38 SDG por cesárea secundaria a senescencia placentaria, peso 1,800 gramos, talla 41 centímetros, Apgar 8/9. Hospitalizada 20 días por peso bajo para la edad gestacional y reflujo gastroesofágico grado 3. Actualmente con diagnósticos de pie plano e hipocausia conductiva izquierda.



Figura 2

Discusión. Actualmente en el SMG se conoce la implicación de 8 genes relacionados con el complejo pre replicativo (ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6, CDC45L, MCM5 y GMNN); se propone que la afectación de este complejo reduce la fase G1 de la replicación del DNA, limitando la velocidad y en último término la proliferación celular, provocando una reducción del número total de células y una disminución del crecimiento en general. De acuerdo a series de casos que sugieren una correlación genotipo – fenotipo, la paciente presenta características clínicas asociadas probablemente con una mutación en ORC1.



Figura 1

EF. Peso 15.5 kilogramos (PC < 3), talla 93 centímetros (PC < 3), perímetro cefálico 45 cm (PC < 3), pabellones auriculares con microtia bilateral (grado II-B Tanzer), cejas arqueadas, paladar alto, tórax simétrico, área genital con clitoromegalia e hipoplasia de labios vaginales mayores y menores, extremidades íntegras simétricas, no se palpan rótulas bilaterales

Radiografías AP y lateral de rodillas (11/03/2020): Ausencia de rótula bilateral.

Paciente	Talla baja	Talla (DE): -6,72	Alteración de rótula	Microtia	RCIU
ORC1	100%	-7,1 (-9,6 a -5,2)	85%	90%	100%

Paciente	Peso al nacer (DE): -3,54	Peso (DE): -4,24	Microcefalia	Perímetro Cefálico (DE): -5,6	ERGE
ORC1	-4,5 (-6,5 a -1,7)	-6,2 (-9,3 a 0,8)	100%	-6,7 (-9,8 a -4)	50%

Tabla 1. Comparación de la paciente con serie de casos de de Munnik³

Conclusiones. Se reporta el caso de una paciente con SMG, el cual es considerado un subtipo de talla baja proporcionada con características clínicas reconocibles.

Debido a que son pocos casos reportados en la literatura, la exploración física minuciosa contribuirá a evitar la subestimación del síndrome y al diagnóstico clínico correcto para una atención médica adecuada.

Bibliografía

- 1.- de Munnik, S. A., Hoefsloot, E. H., Roukema, J., Schoots, J., Knoers, N. V., Brunner, H. G., Jackson, A. P., & Bongers, E. M. (2015). Meier-Gorlin syndrome. Orphanet journal of rare diseases, 10, 114.
- 2.- Bongers EM, Opitz JM, Fryer A, Sarda P, Hennekam RC, Hall BD, Superneau DW, Harbison M, Posa A, van Bokhoven H, Hamelu BCJ, Knoers NVAM. 2001. Meier-Gorlin syndrome: report of eight additional cases and review. Am J Med Genet 102:115–124.
- 3.- de Munnik, S. A., Bicknell, L. S., Aftimos, S., Al-Aama, J. Y., van Bever, Y., Bober, M. B., Clayton-Smith, J., Edrees, A. Y., Feingold, M., Fryer, A., van Hagen, J. M., Hennekam, R. C., Jansweijer, M. C., Johnson, D., Kant, S. G., Opitz, J. M., Ramadevi, A. R., Reardon, W., Ross, A., Sarda, P., Bongers, E. M. (2012). Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with pre-replication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis. European journal of human genetics : EJHG, 20(6), 598–606.

GEM-34

Síndrome Myhre: a propósito de un caso

Claudia Belen Montaña Montejano, Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara | clau_amagleli@hotmail.com

Introducción: El síndrome Myhre (OMIM #139210) es un trastorno del tejido conjuntivo autosómico dominante causada por una mutación del gen SMAD4 con locus 18q21.2. Fue descrito por primera vez por Myhre y colaboradores en 1981. Cursa con afectación multisistémica y fibrosis progresiva, engrosamiento de la piel en manos y superficies extensoras, discapacidad intelectual leve a moderada, comportamiento autista, características craneofaciales distintivas y alteraciones esqueléticas.

Objetivo(s): Describir un caso clínico de un adulto con síndrome Myhre.

Material(es) y Método(s): Masculino de 50 años de edad, a los dos años de vida diagnosticado con Diabetes Mellitus tipo 1, durante la primaria presentó discapacidad intelectual y a la edad de 10 años refiere iniciar con camptodactilia progresiva en manos y pies; actualmente con retinopatía diabética, cataratas, insuficiencia venosa, hipertensión arterial, nivel intelectual limítrofe.

Resultado(s): Exploración física P. 56.5 kg (p10) T. 1.55 m (p3) PC 51.7 cm (-2DE) Filtrum 1.2 cm (-2DE) braquicéfalo, facies triangular, frente estrecha con múltiples pliegues, cejas pobladas rectas con sinofridia, blefarofimosis, pabellones auriculares engrosados, hipoplásicos con rotación externa, lóbulo ancho y grueso, concha amplia, hipoplasia mediofacial, nariz ancha ganchuda, puente nasal con giba, filtrum borrado, labio superior delgado, barbilla puntiaguda, prognatismo, cuello y tórax cortos, hombros cuadrados, hipertelorismo de tetillas (hipoplásicas), abdomen prominente, numerosas efélides en hombros, tórax anterior y posterior, camptodactilia en ambas manos del 2^a al 5^a dedos (mayormente acentuada en el 4^a y 5^a dedos), úlceras en la cara interna de pierna derecha 10 cm, dedos en gatillo, pes cavus, uñas pequeñas, hiporreflexia generalizada. EGO glucosuria, HbA1c 8.3%, glucosa 367 mg/dl, BH, perfil lipídico y ES normales. EMG/VCN: polineuropatía mixta, sensorial y motora, distal simétrica con mayor afección axonal sin datos de desmielinización segmentaria. Cariotipo 46, XY (16).

Conclusión(es): El presente caso debe considerarse como una mutación de novo del síndrome Myhre.

SÍNDROME MYHRE: A PROPÓSITO DE UN CASO

Claudia B. Montañón-Montejaño¹, José Sánchez-Corona^{1,2}, Sergio A. Ramírez-García³, Diana García-Cruz^{1,4}

¹Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara. ²División de Medicina Molecular y Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS. ³Universidad de la Sierra Sur. ⁴Instituto de Genética Humana, "Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara

dianagarcr@hotmail.com

Palabras clave: : Talla baja, Discapacidad intelectual, labio superior delgado, prognatismo.



Introducción

El síndrome Myhre (OMIM #139210) es un trastorno del tejido conjuntivo autosómico dominante causado por una mutación del gen *SMAD4* con locus 18q21.2 (1). Fue descrito por primera vez por Myhre y cols. en 1981 (3). Cursa con afectación multisistémica y fibrosis progresiva, engrosamiento de la piel en manos y superficies extensoras, discapacidad intelectual leve a moderada, comportamiento autista, características craneofaciales distintivas y alteraciones esqueléticas (restricción del crecimiento intrauterino, talla baja y movimientos articulares limitados) (2).

Objetivo

Describir un caso clínico de un adulto con síndrome Myhre.

Descripción clínica

Masculino de 50 años de edad producto de la tercera gesta de padres no consanguíneos, con antecedentes familiares de 7 hermanos con hipertensión arterial. Nacido por parto vía vaginal producto a término sin complicaciones. A los dos años de vida diagnosticado con Diabetes Mellitus tipo 1, durante la primaria presentó discapacidad intelectual y a la edad de 10 años refiere iniciar con camptodactilia progresiva en manos y pies; actualmente con retinopatía diabética e insuficiencia venosa. Exploración física P. 56.5 kg (p10) T. 1.55 m (p3) PC 51.7 cm (-2DE) Filtrum 1.2 cm (-2DE) braquicéfalo, facies triangular, frente estrecha con múltiples pliegues, cejas pobladas rectas con sinofridia, pabellones auriculares engrosados, hipoplásicos con rotación externa, lóbulo ancho y grueso, concha amplia, hipoplasia mediofacial, nariz ancha ganchuda, puente nasal con giba, barbilla puntiaguda, tórax corto, hombros cuadrados, hipertelorismo de tetillas (hipoplásicas), abdomen prominente, numerosas efélides en hombros, tórax anterior y posterior, camptodactilia en ambas manos del 2º al 5º dedos (mayormente acentuada en el 4º y 5º dedos), úlceras en la cara interna de pierna derecha 10 cm, dedos en gatillo, pes cavus, uñas hipoplásicas, hiporreflexia generalizada (tabla 1, figura 1). EGO glucosuria, HbA1c 8.3%, glucosa 367 mg/dl, BH, perfil lipídico y ES normales. EMG/VCN: polineuropatía mixta, sensorial y motora, distal simétrica con mayor afectación axonal sin datos de desmielinización segmentaria. Cariotipo 46, XY (16). TAC simple de tórax: parámetros normales. Rayos X: costillas anchas, calvarium engrosado, crestas ilíacas hipoplásicas (figura 2).



Figura.1. Propositus.(A)vista frontal: braquicéfalia, facies triangular, frente estrecha, cejas pobladas rectas con sinofridia, blefarofimosis.(B)vista lateral: pabellones auriculares engrosados, hipoplásicos con rotación externa, lóbulo ancho y grueso, concha amplia, nariz ancha ganchuda. (C) vista general: cuello y tórax cortos, hombros cuadrados, hipertelorismo de tetillas.(D) manos: camptodactilia en ambas manos del 2º al 5º dedos. (E) pies: dedos en gatillo, pes cavus, uñas hipoplásicas.

Tabla 1. Hallazgos clínicos en el síndrome Myhre

CARACTERÍSTICAS	HALLAZGOS REPORTADOS	PROPOSITUS
Hallazgos clínicos		
Talla baja	+	+
Discapacidad Intelectual	+	+
Blefarofimosis	+	+
Labio superior delgado	+	+
Filtrum corto	+	+
Prognatismo	+	+
Cuello corto	+	+
Rigidez articular	+	+
Camptodactilia	+	+
Hallazgos radiográficos		
Calvarium engrosado	+	+
Costillas anchas	+	+
Crestas ilíacas hipoplásicas	+	+/-
Huesos tubulares cortos	+	+
Platispondilia	+	+
Otros hallazgos		
Sordera neurosensorial	+	-
Cataratas	+	+
Hipertensión arterial	+	+
Anomalías cardíacas	+	+
Anormalidades electromiográficas	+	+



Figura.2. Rayos X. (A) cráneo: calvarium engrosado; (B)manos: camptodactilia. (C)columna vertebral: platispondilia. (D)pelvis: crestas ilíacas hipoplásicas.

Discusión

Se describe un paciente adulto con hallazgos clínicos compatibles con síndrome Myhre, el cuadro clínico presenta penetrancia completa. El diagnóstico diferencial incluye otros síndromes de estatura baja como el síndrome con discapacidad intelectual ligado al cromosoma X tipo cabezas que cursa con macrocefalia, macroglosia, hipogonadismo y epilepsia (OMIM #300354) y la displasia geleofísica (OMIM #2231050) autosómica recesiva que presenta hepatomegalia, facies distintiva, osteopenia y crisis convulsivas.

Conclusiones

El *propositus* corresponde a una mutación de *novus* del síndrome Myhre.

AGRADECIMIENTOS PROINPER, CONACYT.

Bibliografía

- OMIM 2020. Web URL. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- García-Cruz D, Figueroa LE, Fértiz-Velazco A, Sánchez-Corona J, García-Cruz MO, Ramírez-Cueñas MR et al. 1993. *Clin Genet*. 44: 203-207.
- Myhre SA, Ruvalcaba RH, Graham CB. 1981. *Clin Genet*. 20:1-5.

GEM-35 Tercer caso de distrofia muscular de Duchenne y síndrome West: Expandiendo el espectro del fenotipo DMD neuropsiquiátrico

Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara JIM, CUCS, Universidad de Guadalajara | Ivón Romero Valenzuela, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara JIM, CUCS, Universidad de Guadalajara | Alejandra Baldomero López, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara JIM, CUCS, Universidad de Guadalajara | Ana Karen Sandoval Talamantes, Unidad de Genómica Estructural y Funcional, IGMM, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España | Abril Castellanos González, Servicio de Neurología Pediátrica, Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, México | Peter L. Nagy, MNG Laboratories, Cardona-Medina Salvador milenia Labs, Atlanta, EE.UU | Rebecca R. Kelly, MNG Laboratories, Cardona-Medina Salvador milenia Labs, Atlanta, EE.UU | Jorge Roman Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara JIM, CUCS, Universidad de Guadalajara | christiengenmed@outlook.com

Introducción: La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD; OMIM: 310200), es la distrofia muscular más común con una incidencia de 1:5000 varones. Se caracteriza por una distrofia muscular proximal progresiva, con pseudohipertrofia de pantorrillas y elevación de CK. Se debe a mutaciones en el gen DMD (Xp21.1). Se reconocen alteraciones del neurodesarrollo como bajo coeficiente intelectual y epilepsia, y se han asociado a disrupción de las isoformas Dp140 y Dp71.

Objetivo(s): Reportar al tercer paciente masculino con Síndrome West y DMD, con una variante no reportada previamente.

Material(es) y Método(s): El propositus es el único hijo de unos padres, jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de epilepsia y/o DMD. El embarazo fue normoevolutivo. Nace vía abdominal de 40 SDG, sin complicaciones y es dado de alta en conjunto con la madre. A los 4 meses de edad, los padres notan movimientos anormales, y a los 5 meses es diagnosticado con Síndrome West (SW), se inicia manejo con Vigabatrina y ACTH. A la exploración física a los 12 meses de edad: Peso 12 kg (2.2 D.E), Talla 75 cm (-0.2 D.E), PC 47 cm (0.07 D.E), Estrabismo convergente izquierdo, mancha café con leche en cuello, hipotonía axial con espasticidad apendicular, aún son lograr sostén cefálico.

Resultado(s): RMN de cráneo: Atrofia corticosubcortical generalizada, ventriculomegalia. Niveles de CK: 15,989 U/l. WES: DMD c.811C>T, p.(Gln271*) en estado hemicigota. La madre es portadora de la misma mutación en estado heterocigota.

Conclusión(es): Los trastornos del neurodesarrollo observados en DMD se han asociado a la disrupción de las isoformas expresadas en cerebro, específicamente la Dp140 y Dp71. La epilepsia se reporta en 6.3%, pero el síndrome West, solo se había reportado por Cardas et al., 2017, en dos pacientes no relacionados. Interesantemente, los tres pacientes, presentan una mutación en el extremo 5' la cual no altera las isoformas Dp140 ni Dp70.



Tercer caso de distrofia muscular de Duchenne y Síndrome West: Expandiendo el espectro del fenotipo DMD neuropsiquiátrico



Christian Peña-Padilla¹, Ivón Romero-Valenzuela¹, Alejandra Baldomero López¹, Ana Karen Sandoval Talamantes², Abril Castellanos-Gonzalez³, Peter L. Nagy⁴, Rebecca R. Kelly⁴, Jorge Román Corona-Rivera^{1,5}

¹Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, México

²Unidad de Genómica Estructural y Funcional, IGMM, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España

³Servicio de Neurología Pediatría, Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, México

⁴MNG Laboratories, Cardona-Molina Salvador milenia Labs, Atlanta, EE.UU

⁵Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Departamento de Biología Molecular y Medicina Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

christian.pena@academicos.udg.mx



Introducción.

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD; OMIM: 310200), es la distrofia muscular más común con una incidencia de 1:5000 varones. Se caracteriza por una distrofia muscular proximal progresiva, con pseudohipertrofia de pantorrillas y elevación de CK. Se debe a mutaciones en el gen *DMD* (Xp21.1). Se reconocen alteraciones del neurodesarrollo como bajo coeficiente intelectual y epilepsia, y se han asociado a disrupción de las isoformas Dp140 y Dp71.

Objetivo.

Reportar al tercer paciente masculino con Síndrome West y DMD, con una variante no reportada previamente.

Reporte clínico.

El *propositus* es el único hijo de unos padres, jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de epilepsia y/o DMD. El embarazo fue normoevolutivo. Nace vía abdominal de 40 SDG, sin complicaciones y es dado de alta en conjunto con la madre. A los 4 meses de edad, los padres notan movimientos anormales, y a los 5 meses es diagnosticado con Síndrome West (SW), se inicia manejo con Vigabatrina y ACTH. A la exploración física a los 12 meses de edad: Peso 12 kg (2.2 D.E), Talla 75 cm (-0.2 D.E), PC 47 cm (0.07 D.E), Estrabismo convergente izquierdo, mancha café con leche en cuello, hipotonía axial con espasticidad apendicular, aún son logar sostén cefálico. RMN de cráneo: Atrofia corticosubcortical generalizada, ventriculomegalia. Niveles de CK: 15,989 U/l. WES: DMD c.811C>T, p.(Gln271*) en estado hemicigoto. La madre es portadora de la misma mutación en estado heterocigoto.

Conclusiones.

Los trastornos del neurodesarrollo observados en DMD se han asociado a la disrupción de las isoformas expresadas en cerebro, específicamente la Dp140 y Dp71. La epilepsia se reporta en 6.3%, pero el síndrome West, solo se había reportado por Cardas *et al.*, 2017, en dos pacientes no relacionados. Interesantemente, los tres pacientes, presentan una mutación en el extremo 5' la cual no altera las isoformas Dp140 ni Dp70.

Tabla 1. Manifestaciones reportadas en pacientes con distrofia muscular de Duchenne y síndrome West.

Características de pacientes	Cardas et al. (2017)		Caso presente
	Caso 1	Caso 2	
Origen	Rusia	Rumania	México
Edad de última exploración	2 años	21 meses	16 meses
Regresión psicomorla	-	-	-
Retraso del desarrollo	Leve	+	+
Espasmos infantiles	+	+	+
Hipotonía	-	Axial	Axial
Tratamiento	VT, TM, CL, PS, HC, DF	ACTH	VT, PS, ACTH, ZM
Pseudohipertrofia de Gastrocnemios	+	-	-
Patrón de EEG	Hipsarrítmia	Hipsarrítmia	Hipsarrítmia
RMI cerebral	Normal	Normal	Atrofia, ventriculomegalia, CCH
Creatina cinasa (U/l)	12,000	6,590	15,989
DMD (NM_004006.2) variante reportada	Delección fuera del marco de lectura Exones 8 - 16	c.1006C>T, p.(Glu336*) Exon 10	c.811C>T, p.(Gln271*) Exon 8

VT, vigabatrina, TM, topiramato, CL, clobazam, PS, prednisona, HC, hemicortisona, ACTH, adrenocorticotropina, DF, deflazacor, ZM, zonisámide, CCH, hipoplasia de cuerpo caloso.

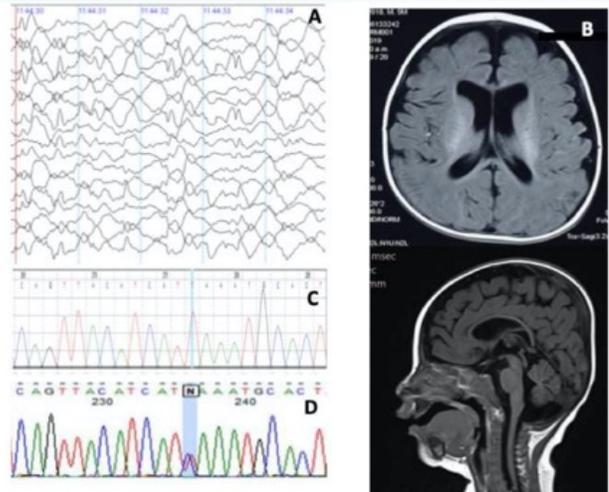
Bibliografía:

1. Miroslav M. P., Toulain A., Fournier D., Benet F., Raynaud M., Billard C., Andres C. & Moraine C. (2005). Severe cognitive impairment in DMD: Revised clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening. *European journal of human genetics*: EJM, 8(7), 552-554.

2. Cardas R., Benito C., Rufián N., Satorras A., Galisulka I., Gargallo J., Huetos J., Biveranu T., Chaki D., Gilasa T. & Savaris L. (2017). DMD and West syndrome. *Neuromuscular disorders*: NMD, 27(10), 911-913. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.07.008>

3. Ward C., Gibel P., Signori J. L., Uccou E., Bertrand P., Fardeau M., Barthelemy-Capientier M. A. & Sarrailh J. J. (1992). Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: a reassessment and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders*: NMD, 2(4), 371-378. [https://doi.org/10.1016/0969-9961\(92\)90028-8](https://doi.org/10.1016/0969-9961(92)90028-8)

Figura 1. El EEG basal del paciente muestra un patrón de hipsarrítmias (A). RMN cerebral a la edad de 1 año la cual muestra atrofia generalizada, ventriculomegalia e hipoplasia del cuerpo caloso (B). Electroferograma del exón 8 del gen DMD en el caso índice revelando una variante patogénica sin sellido en estado hemicigoto, NM_004006.2(DMD):c.811C>T, p.(Gln271*) (C). Electroferograma del exón 8 en el gen DMD de la madre del *propositus* la cual revela la misma variante en estado heterocigoto (D).



GEM-36

Tercera paciente con disgenesia gonadal y amelia ¿parte del espectro de SOX9?

Karla Yovanny Acevedo Castillo, *IMSS CMNO UMAE Hospital de Pediatría* | Martha Alicia Delgadillo Ruano, *IMSS CMNO UMAE Hospital de Pediatría* | Julio Cesar Gomez Castellanos, *IMSS CMNO UMAE Hospital de Pediatría* | Ana Laura Lopez Beltran, *IMSS CMNO UMAE Hospital de Pediatría* | Eduardo Esparza Garcia, *IMSS CMNO UMAE Hospital de Pediatría* | Karlaacevedo.cy@gmail.com

Introducción: La amelia es la ausencia completa de una extremidad con prevalencia de 0.95-1.71 por 100,000 nacidos vivos. La disgenesia gonadal (DG) es una anomalía parcial o completa en la configuración o diferenciación de las gónadas. Hasta la fecha hay 2 casos reportados con DG y deficiencia de extremidades. El gen SOX9 interviene en el desarrollo óseo y testicular, sus variantes patogénicas heterocigotas provocan anomalías esqueléticas denominadas displasia campomélica (OMIM# 114290), 2/3 de los pacientes 46,XY presentan DG.

Objetivo(s): Presentar el caso de una paciente con disgenesia gonadal 46,XY y amelia bilateral. Presentación de caso: Niña, 4 años de edad, producto de pareja consanguínea de tercer grado con una pérdida gestacional previa, tía segunda con dedo ausente en pie. Enviada por amelia bilateral y clitoromegalia. A la exploración con frontal prominente, puente nasal deprimido, genitales con clitoromegalia, labios mayores con rugosidad exagerada y fusionados parcialmente, apertura vaginal atrésica, meato uretral central y ausencia completa de extremidades superiores bilateral.

Material(es) y Método(s): Cariotipo sangre periférica: técnica de bandeado GTG, resolución 400-550 bandas. Perfil hormonal, estudios de imagen y exploración quirúrgica con biopsia.

Resultado(s): Cariotipo 46,XY[35]. Bioquímicamente FSH 97.36u/l, estradiol 12.51pg/ml, testosterona 146.05ng/dl, 17 OHP 0.39ng/ml. Ultrasonido pélvico con cuerpo uterino aparente, canal vaginal rudimentario, dos imágenes anexiales hipoecoicas. Cistoscopia y vaginoscopia con meato uretral central, canal vaginal <1cm, ausencia de esbozo vaginal, uretra prostática, meatos ureterales ectópicos. Biopsia gonadal reportó 2 segmentos correspondientes a conductos deferentes. Radiografías con platispondilia, huesos largos cortos con ensanchamiento metafisario, incurvamiento y líneas de detención del crecimiento.

Conclusión(es): Este es apenas el tercer caso reportado con amelia y disgenesia gonadal, no se encontraron o buscaron alteraciones esqueléticas previamente. Las alteraciones espondilometafisarias en nuestro caso pudiera sugerir que la amelia es parte del espectro de SOX9 con la limitación de no haber podido realizar estudio molecular.



TERCERA PACIENTE CON DISGENESIA GONADAL Y AMELIA ¿PARTE DEL ESPECTRO DE *SOX9*?



Karla Yovanny Acevedo Castillo¹, Martha Alicia Delgadillo Ruano², Julio Cesar Gómez Castellanos³, Ana Laura López Beltrán³, Eduardo Esparza García³. 1. UMAE Hospital Pediatría CMNO IMSS. karlaacevedo.cy@gmail.com, Eduardoesparzagenetica@gmail.com

Introducción

La amelia es la ausencia completa de una extremidad con prevalencia de 0.95-1.71 por 100,000 nacidos vivos. La disgenesia gonadal (DG) es una anomalía parcial o completa en la configuración o diferenciación de las gónadas. Hasta la fecha hay 2 casos reportados con DG y deficiencia de extremidades. El gen *SOX9* interviene en el desarrollo óseo y testicular, sus variantes patogénicas heterocigotas provocan anomalías esqueléticas denominadas displasia campomélica (OMIM# 114290), 2/3 de los pacientes 46,XY presentan DG.

Objetivos

Presentar el caso de una paciente con disgenesia gonadal 46,XY y amelia bilateral.

Presentación de caso

Niña de 4 años de edad, producto de pareja consanguínea de tercer grado con una pérdida gestacional previa, tía segunda con dedo ausente en pie. Enviada por amelia bilateral y clitoromegalia. A la exploración con frontal prominente, puente nasal deprimido, genitales con clitoromegalia, labios mayores con rugosidad exagerada y fusionados parcialmente, apertura vaginal atrésica, meato uretral central y ausencia completa de extremidades superiores bilaterales.

Material y métodos

Cariotipo sangre periférica: técnica de bandeado GTG, resolución 400-550 bandas. Perfil hormonal, estudios de imagen y exploración quirúrgica con biopsia.

Resultados

Cariotipo 46,XY[35]. Bioquímicamente FSH 97.36u/l, estradiol 12.51pg/ml, testosterona 146.05ng/dl, 17-OHP 0.39ng/ml. Ultrasonido pélvico con cuerpo uterino aparente, canal vaginal rudimentario, dos imágenes anaxiales hipocóicas. Cistoscopia y vaginoscopia con meato uretral central, canal vaginal <1cm, ausencia de esbozo vaginal, uretra prostática, meatos uretrales ectópicos. Biopsia gonadal reportó 2 segmentos correspondientes a conductos deferentes. Radiografías con platispondilia, huesos largos cortos, encorvados, con ensanchamiento metafisario y líneas de detención del crecimiento.

Tabla 1. Características de pacientes previamente reportadas

	A. Kubra Temocín (1997)	Ohro Y. (1998)
Exploración física	Genitales ambiguos: clitoromegalia, apertura vaginal pequeña	Genitales externos que corresponden a una niña
	Amelia extremidad superior derecha y defecto transverso de extremidad superior izquierda	Amelia bilateral de extremidades superiores, escapula izquierda con falta de desarrollo
Análisis citogenético	Cariotipo: 46,XY[100]	Cariotipo: 46,XY[20]
Bioquímica	FSH 10mUI/ml, LH 0.2 mUI/ml, 17OHP 0.5 ng/ml, testosterona 0.15 ng/ml	Prueba de GCH sin respuesta de testosterona, metabolitos urinarios de hormonas esteroideas normales
Gabinete	US abdominal y cistoscopia: normales Genitograma: vagina con fondo ciego Exploración quirúrgica: ausencia de tejido gonadal, estructuras Wolffianas y Mullerianas	US abdominal: normal TAC cráneo: ventriculomegalia leve IRM: útero ausente, vagina con fondo ciego, ausencia de estructuras Wolffianas o tejido gonadal



Conclusiones

Este es apenas el tercer caso reportado con amelia y disgenesia gonadal, no se encontraron o buscaron alteraciones esqueléticas previamente. Las alteraciones espondilometafisarias en nuestra paciente pudieran sugerir que la amelia es parte del espectro de *SOX9* con la limitación de no haber podido realizar estudio molecular.

Palabras clave: disgenesia gonadal, displasia campomélica, *SOX9*.

GEM-37 Trastorno del neurodesarrollo con diplejía espástica y defectos visuales asociada a mutación en CTNNB1. Reporte de caso clínico

Dulce María Zavago Angeles, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | Marah Itzel Gutierrez Lopez, *Medicina de Rehabilitación. CRIT Sonora* | Liliana García Ortiz, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | María del Carmen Chima Galán, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | Miriam Hidalgo Ostoa, *Genética Médica. CRIT Sonora* | drazayagomaria@gmail.com

Introducción: El trastorno del neurodesarrollo con diplejía espástica y defectos visuales (NEDSDV) tiene una prevalencia estimada de $<1/1000000$ con herencia Autosómica Dominante, es causada por alteraciones en el gen que codifica la b-catenina (CTNNB1); se caracteriza por retraso global en el desarrollo, DI con deterioro del lenguaje, hipotonía axial, espasticidad periférica y/o alteraciones en el comportamiento, características craneofaciales dismórficas y anomalías oculares.

Objetivo(s): Presentar un reporte de caso clínico con previo consentimiento firmado.

Material(es) y Método(s): Caso clínico pediátrico, historia clínica genética y Secuenciación Masiva de Exoma (WES)

Resultado(s): Masculino de 6 años, producto de la primera gesta, padres no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo, peso al nacimiento 3,025 gramos, talla 50 centímetros, Apgar 9/9. Retraso en el desarrollo psicomotor aún sin control de esfínteres. Cuenta con diagnóstico de Vítreo Primario Persistente e Hiperplásico y TEA. EF. Peso: 16.6 kilogramos (Percentil 10), Talla: 111 centímetros (Percentil 25); Perímetro cefálico: 47 centímetros (Menor a Percentil 3). Actitud libremente escogida en silla de ruedas, cráneo microcefalia, implantación frontal de cabello en pico de viuda, frente estrecha, cejas pobladas, ojos asimétricos con microftalmia izquierda, telangiectasias en párpados, nariz base estrecha con puente nasal recto. Extremidades superiores simétricas hipotróficas, arcos de movilidad completos, Escala de Daniels 3/5. Leve disimetría en miembros superiores. Tono muscular normal sin contracturas. Extremidades inferiores simétricas hipotróficas, arcos de movilidad completos, escala de Daniels 3/5. Tono muscular normal sin contracturas. Reacciones posturales con reflejo de paracaídas presente. Columna sin alteraciones aparentes. Piel con cutis marmorata.

WES(2020). Variante patógena en CTNNB1 c.67dup (p.Ser23Lysfs*27).

Conclusión(es): Esta entidad es poco frecuente y la sospecha diagnóstica se basa en las manifestaciones clínicas del paciente que incluye DI, TEA, microcefalia e hipotonía infantil con diplejía espástica progresiva. En CTNNB1 se han reportado mutaciones heterocigotas con pérdida de función que explican la complejidad del trastorno por su participación en la adhesión celular y señalización de la vía WNT.



MUTACIÓN EN CTNNB1 ASOCIADA A TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO CON DISPLEJÍA ESPÁSTICA Y DEFECTOS VISUALES. REPORTE DE CASO CLINICO



Zayago Angeles Dulce María¹,Gutierrez Lopez Marah Itzel³,Garcia Ortiz Liliana¹, Chima Galán María del Carmen¹, Hidalgo Ostoa Miriam²
 Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE¹, Servicio de Genética Médica² y Medicina de Rehabilitación, CRIT Sonora³.
 drazayagomaria@gmail.com, mairim.hidalgo@gmail.com

Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Sonora

INTRODUCCIÓN

El trastorno del neurodesarrollo con diplejía espástica y defectos visuales(NEDSDV) tiene una prevalencia estimada de <1/1000000, es causado por alteraciones en el gen que codifica la β-catenina(CTNNB1); y se caracteriza por retraso global en el desarrollo, DI con deterioro del lenguaje, hipotonía axial, espasticidad periférica y/o alteraciones en el comportamiento, características craneofaciales dismórficas y anomalías oculares.

OBJETIVO

Presentar un reporte de caso clínico con resultado molecular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Historia clínica genética y Secuenciación Masiva de Exoma (WES)

RESULTADOS

Masculino de 6 años, producto de la primera gesta, de padres no consanguíneos. Cuenta con antecedente de 2 medios hermanos sanos por rama paterna. Embarazo normoevolutivo, al nacimiento peso 3025 gramos, talla 50 centímetros, Apgar 9/9. Retraso en el desarrollo psicomotor, deambulación con auxiliar de andadera posterior. Cuenta con diagnostico de vítreo primario persistente e hiperplásico y TEA. Exploración Física: peso: 16.6 kilogramos (Percentil 10), talla: 111 centímetros (Percentil 25); perímetro cefálico: 47 centímetros (<Percentil 3). Cráneo microcefalo. WES (2020). Variante patógena en CTNNB1 c.67dup (p.Ser23Lysfs*27).

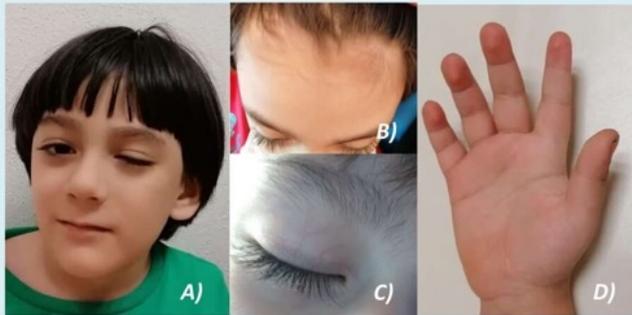


Imagen 1. Características Craneofaciales A) Ojos asimétricos con microftalmia izquierda, nariz base estrecha con puente nasal recto. **B)** Pico de viuda, frente estrecha **C)** cejas pobladas telangiectasias en párpados, pestañas largas y abundantes. **Extremidades B)** Extremidades superiores íntegras, simétricas con presencia de almohadilla de manos prominentes, hipotónicas.

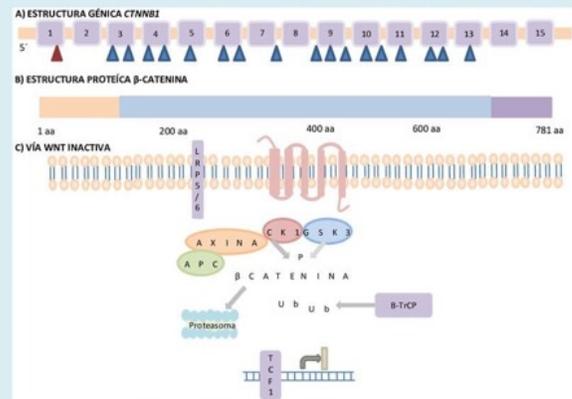


Imagen 2. A) Mutaciones informadas en gen CTNNB1, relacionadas con NEDSDV. **B)**Estructura Proteica β-catenina. Proteína de 781 aminoácidos consta de tres dominios, amino-terminal(naranja), carboxi-terminal(morado) y central (azul) **C)**Vía Canónica Inactiva Wnt. En ausencia de ligando Wnt, la β-catenina es fosforilada por el complejo proteico formado por Axina, APC, GSK3 y CK1α. En presencia de ligando Wnt se recluta la proteína Dsh que inactiva al complejo proteico, de manera que la β-catenina no es fosforilada y se transloca al núcleo, actuando como factor de transcripción de genes de proliferación (ciclina D y c-myc).

DISCUSIÓN

Actualmente se han reportado 17 mutaciones de pérdida función en 21 pacientes con NEDSDV. Nuestro paciente presenta una mutación no descrita con pérdida de función y hallazgos típicos del trastorno como afectación craneofacial con vítreo primario persistente e hiperplásico el cual aún no se ha descrito en otros pacientes con esta entidad.

CONCLUSIONES

Esta entidad es poco frecuente y la sospecha diagnóstica se basa en DI, TEA, microcefalia e hipotonía infantil con diplejía espástica progresiva. La mutación que presenta el paciente al igual que las reportadas en la literatura son mutaciones heterocigotas con pérdida de función en CTNNB1 que explican el NEDSDV ya que participa en la embriogénesis y señalización de la vía WNT.

BIBLIOGRAFÍA

- Li, N., Xu, Y., Li, et al. (2017). Exome sequencing identifies a de novo mutation of CTNNB1 gene in a patient mainly presented with retinal detachment, lens and vitreous opacities, microcephaly, and developmental delay: Case report and literature review. *Medicine*, 96(20), e6914.
- Kharbanda, M., Pilz, DT, Tomkins, S., et al (2017). Características clínicas asociadas con CTNNB1 mutaciones de pérdida de función de novo en diez individuos. *Revista europea de genética médica*, 60 (2), 130–135.
- Liu, Y., Patel, L., Mills, GB, Lu, KH et al. (2014). Clinical Significance of CTNNB1 Mutation and Wnt Pathway Activation in Endometrioid Endometrial Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(9).

GEM-38

Tratamiento integral de las enfermedades mitocondriales: reporte de un caso con síndrome de Leigh

Enrique Adrián Martínez Cervantes, Universidad de Monterrey, Escuela de Medicina | Diana Laura Vazquez Cantu, Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; Genomi-k S.A.P.I. de C.V | Héctor Cruz Camino, Genomi-k S.A.P.I. de C.V | Consuelo Cantú Reyna, Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; Genomi-k S.A.P.I. de C.V | amartinez@genomi-k.com

Introducción: El síndrome de Leigh (SL, OMIM#256000) es un trastorno neurodegenerativo hereditario con una incidencia de 1:40.000 recién nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas varían desde retraso psicomotor, afectación del tronco encefálico, ataxia, insuficiencia respiratoria y acidemia láctica. Esta heterogeneidad clínica es causada por más de 60 variantes en el ADN nuclear y mitocondrial.

Objetivo(s): Reportar el tratamiento integral exitoso en un paciente con SL.

Material(es) y Método(s): Varón de 18 meses evaluado por nistagmo, debilidad de extremidades inferiores, y acidosis metabólica (lactato > 25 mmol/l). Ha requerido frecuentes hospitalizaciones por infecciones febriles y manejo de acidosis láctica refractaria. A los 2 años de edad, un análisis de exoma identificó una variante homocigótica en el gen SURF1 (p.Arg230*), confirmando SL por deficiencia de COX-IV. La resonancia magnética muestra hiperintensidades bilaterales simétricas a diferentes niveles del SNC. Se complementó una dieta cetogénica con creatina, coenzima Q, levocarnitina, biotina, tiamina, riboflavina, vitamina C y E. El paciente a los 3 años habla dos o tres frases y sigue órdenes sencillas.

Resultado(s): Discusión SL es conocido por su amplia variabilidad genética; el 80% de los pacientes presentan variantes en el ADN nuclear, frecuentemente en el gen SURF1. Las variantes genéticas patogénicas, detectadas en nuestro paciente, generan un codón de parada prematura (ClinVarID#280010). Esta variante provoca trastornos de fosforilación oxidativa y pérdida de energía celular, lo que conduce a acidosis láctica, congestión vascular, hipoxia y necrosis celular. Aunque no existe una terapia curativa, se ha propuesto un tratamiento integral con riboflavina, tiamina, creatina y vitamina C para el déficit energético; ácido lipoico y la vitamina C para el estrés oxidativo; y carnitina para contrarrestar el consumo molecular y los metabolitos tóxicos.

Conclusión(es): El reconocimiento precoz del SL permite un adecuado abordaje médico multidisciplinario, que modifica el curso de la enfermedad y aumenta la calidad de vida del paciente.

Tratamiento integral de las enfermedades mitocondriales: Reporte de un caso con Síndrome de Leigh

GEM-38

Enrique A. Martínez-Cervantes, M.D.^{1,2}; Diana Laura Vázquez-Cantu, M.D.^{1,3}; Héctor Cruz-Camino, B.Sc.^{1,4}; Consuelo Cantú-Reyna, M.D.^{1,3}
Genomi-K S.A.P.I. de C.V.; ¹Universidad de Monterrey; ²Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; ³Tecnológico de Monterrey, Escuela de Biotecnología y Ciencias de la Salud, Monterrey - México. amartinez@genomi-k.com

Antecedentes

El síndrome de Leigh (SL, OMIM#256000) es un trastorno neurodegenerativo hereditario con una incidencia de 1:40,000 recién nacidos vivos¹. Las manifestaciones clínicas varían desde retraso global del desarrollo, afectación del tronco encefálico, ataxia, insuficiencia respiratoria y acidemia láctica². Esta heterogeneidad clínica es causada por más de 60 variantes en el ADN nuclear y mitocondrial³. El 80% de los pacientes presentan variantes en el ADN nuclear, frecuentemente en el gen *SURF1*⁴.

Objetivos

Reportar el tratamiento integral en un paciente con SL y comparar las características fenotípicas según la variante genotípica de los casos reportados en la literatura mundial.

Reporte de Caso

Clínica: Varón de 18 meses evaluado por nistagmo, debilidad de extremidades inferiores, y acidosis metabólica (lactato>25 mmol/l). A la exploración física presenta frontal amplio con prominencia de la sutura metópica, epicanto interno, puente nasal deprimido con nariz pequeña y labios en forma de corazón.

Hallazgo Molecular: Ha requerido frecuentes hospitalizaciones por infecciones febriles y manejo de acidosis láctica refractaria. A los 2 años de edad, un análisis de exoma identificó en el gen *SURF1* una variante homocigótica c.688C>T, confirmando SL por deficiencia de COX-IV.

Imagenología: La resonancia magnética realizada a los 3 años de edad mostró aumento de intensidad de señal de manera simétrica en las estructuras del SNC referidas en la Tabla 1, estableciendo hallazgos compatibles con encefalopatía necrotizante subaguda. La espectroscopía mostró una inversión de la relación creatin-colina en región de ambos lóbulos frontales (Figura 1).

Manejo: Se comenzó una dieta cetogénica con monohidrato de creatina (1g/12h), coenzima Q (500mg/24h), levocarnitina (al 10% 2.5mL/6h), biotina (20mg/24h), tiamina (500mg/24h), riboflavina (300g/24h), vitamina C (1g/24h) y E (10mg/24h).

Estado Actual: El paciente a los 3 años y 10 meses habla dos o tres frases, obedece órdenes sencillas y presenta temblores y nistagmo ocasionales.

Discusión

SL es conocido por su amplia variabilidad genética. La variante genética patogénica de Clase I, detectada en nuestro paciente en estado homocigoto, genera un codón de parada prematura (ClinVar ID: 280010)⁵.

Esta variante tiene una herencia autosómica recesiva y provoca trastornos de fosforilación oxidativa y pérdida de energía celular, lo que conduce a acidosis láctica, congestión vascular, hipoxia y necrosis celular¹.

Aunque no existe una terapia curativa, se ha propuesto un tratamiento integral representado en la Figura 2⁶.

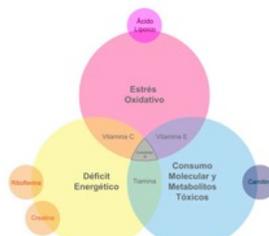


Figura 2. Mecanismos de acción terapéutica en el tratamiento integral de enfermedades mitocondriales.



Figura 1. RM Espectroscopía.

a, b, c) Múltiples lesiones puntiformes, confluentes, simétricas, extendiéndose superiormente al bulbo, el puente y mesencéfalo y hacia la sustancia blanca de ambos lóbulos cerebelosos, en ambos globos pálidos y putamen y una imagen más puntiforme hacia el centro semioval del lóbulo parietal izquierdo. Inversión de la relación creatin-colina en TR/TE 1500/35ms en región del d) lóbulo frontal derecho y e) lóbulo frontal izquierdo.

Tabla 1. Comparación de hallazgos clínicos, moleculares e imagenológicos.

	Paciente actual	Casos reportados con la misma variante ⁴		Casos reportados con hallazgos en <i>SURF1</i> ¹
Edad al inicio de síntomas (meses)	12	11	10	μ: 9.5
Síntoma inicial	Enfermedad febril recurrente	Hipotonía	Hipotonía	Síntomas gastrointestinales, falla de medro e hipotonía (59%)
Consanguinidad	-	+	+	23.8%
Síntomas y Signos				
Retraso global del desarrollo	-	N/A	+	88%
Falla de medro	+	N/A	N/A	95%
Nistagmo	+	+	N/A	60%
Dificultades a la respiración	-	N/A	N/A	78%
Dificultades a la deglución	-	N/A	N/A	89%
Hipotonía	+	+	+	93%
Distonía	-	N/A	N/A	14.3%
Hallazgos dermatológicos	Hipertricosis leve	N/A	N/A	41%

Estudios Complementarios

Lactato sérico (mmol/L)	>25	3.3	3.2	μ: 4.4
Análisis de <i>SURF1</i>	c.[688C>T/688C>T]	c.[688C>T/688C>T]	c.[688C>T/688C>T]	N/A

Hallazgos en MRI

Bulbo	+	N/A	N/A	45%
Puente	+			30%
Mesencéfalo	+	N/A	N/A	36%
Putamen	+			48%
Caudado	-			36%
Globo Pálido	+			42%
Cerebelo	+			18%

(+): presenta el hallazgo, (-): no presenta el hallazgo, (μ): promedio, (%): porcentaje de casos reportados que presentan el hallazgo, N/A: no reportado, no aplica.

Conclusión

El reconocimiento precoz del SL permite un adecuado abordaje médico multidisciplinario, que modifica el curso de la enfermedad y aumenta la calidad de vida del paciente.

Referencias:

- Kartikasawah AL, Ngu LH. Leigh syndrome: MRI findings in two children. *Biomed Imaging Interv J.* 2010;6(1):1-4. doi:10.2349/bij.6.1.e6
- Bonfante E, Koenig MK, Adejumo RB, Perinelli V, Rascos RF. The neuroimaging of Leigh syndrome: case series and review of the literature. *Pediatr Radiol.* 2016;46(4):443-451. doi:10.1007/s00247-015-3023-9
- Wadaŕake Y, Brown RM, McFarland R, et al. *SURF1* deficiency: A multi-centre natural history study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1). doi:10.1186/1750-1172-8-96
- Comnen I, Van Den Heuvel LP, Nijmans LGJ, et al. *SURF1*: gene analysis and two-dimensional blue native gel electrophoresis in cytochrome c oxidase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;265(2):338-344. doi:10.1006/bbr.1999.1662
- Pineda Marfa M, Garcia-Silva M, Artuch Ibarri R. Tratamientos en las enfermedades Mitocondriales. In: *Diagnóstico y Tratamiento de Las Enfermedades Metabólicas Hereditarias*. 3rd ed. Madrid: Ergon; 2009:940.

GEM-39

Trisomía parcial 22q. Reporte de un caso

Ernesto Antonio Sierra López, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE | Lilita García Ortiz, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE | María del Carmen Chima Galán, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE | Concepción Yerena de Vega, Biogen | Roberto Guevara Yañez, Biogen | Diego Abraham Arroyo Cisneros, CRIT Sonora | Miriam Hidalgo Ostoa, CRIT Sonora | ernestoantoniosierralopez@gmail.com

Introducción: La trisomía parcial 22q es una alteración cromosómica estructural poco frecuente, que resulta de la duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 22, con una frecuencia aproximada de 1 en 30 000 a 50 000 recién nacidos. Hasta el 96 % ocurre por errores en meiosis materna y el 1.8% corresponde a errores en la mitosis y meiosis paterna.

Entre sus características clínicas destaca la discapacidad intelectual, hipoplasia facial con puente nasal plano y ancho, pabellones auriculares displásicos, paladar hendido, hipertelorismo, microcefalia o alteraciones craneales, enfermedad cardíaca congénita, alteraciones urogenitales y RCIU. Se ha identificado como la tercera causa de abortos tempranos que corresponden del 11 al 16%.

Objetivo(s): Presentación de caso.

Material(es) y Método(s): Caso clínico, historia clínica genética, cariotipo y FISH. Historia

Resultado(s): Paciente femenino de 13 años, producto de cuarto embarazo, de padres no consanguíneos. Antecedentes de craneosinostosis, luxación congénita de cadera bilateral, estrabismo, estenosis valvular pulmonar moderada, hipoacusia profunda bilateral, retraso del desarrollo psicomotor. Actualmente presenta trastornos del ciclo del sueño, bruxismo, umbral alto al dolor, sin control de esfínteres, lenguaje nulo. EF: peso 22.4 kg (PC<3), talla 119 cm(PC<3), perímetro cefálico 49 cm(PC<3), edad aparente menor a la cronológica, implantación capilar anterior y posterior bajas, pabellones auriculares con rotación posterior, apéndices preauriculares bilaterales, fisuras palpebrales ascendentes, proptosis, ptosis izquierda, estrabismo, telecanto, base nasal ancha, macrostomía, ambos bermellones gruesos, labio inferior evertido, cuello corto, tórax con asimetría de pezones, genitales femeninos Tanner I, hallux valgus bilateral. Cariotipo: 47,XX,+mar FISH: nuc ish 22q11.2(TUPLE1x3),22q13.3(ARSAx2)[300] ish 22q11.2(TUPLE1x3),22q13.3(ARSAx2)[15]

Conclusión(es): Se presenta un caso de trisomía parcial 22q que en raras ocasiones es compatible con la vida. La paciente no presenta alteraciones genitourinarias lo cual difiere de lo reportado en la literatura. Para la correlación genotipo-fenotipo es necesario el análisis con microarreglos cromosómicos que delimiten el tamaño del material adicional y el contenido génico.



Trisomía parcial 22q. Reporte de un caso

Sierra López Ernesto Antonio¹, García Ortiz Liliana¹, Chima Galán María del Carmen¹, Yerena de Vega Concepción², Guevara Yañez Roberto³, Arroyo Cisneros Diego Abraham³ Hidalgo Ostoa Miriam⁴

Genética Médica y Medicina Genómica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE,¹ Biogen México²

Medicina de Rehabilitación³ y Genética Médica⁴ CRIT Sonora.

ernestoantoniosieralopez@gmail.com, mairim.hidalgo@gmail.com

Palabras clave: cromosoma marcador supernumerario, trisomía parcial 22q, dismorfias faciales, discapacidad intelectual.



Centro de Rehabilitación
e Inclusión Infantil
Sonora

Introducción: La trisomía parcial 22q es una alteración cromosómica estructural poco frecuente, que resulta de la duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 22, con una frecuencia aproximada de 1 en 30 000 a 50 000 recién nacidos. Hasta el 96 % ocurre por errores en meiosis materna y el 1.8% corresponde a errores en la meiosis paterna.

Entre sus características clínicas destaca la discapacidad intelectual, hipoplasia facial con puente nasal plano y ancho, pabellones auriculares displásicos, paladar hendido, hipertelorismo, microcefalia, enfermedad cardíaca congénita, alteraciones urogenitales y RCIU.

Objetivo: Presentación de caso

Material y métodos: Caso clínico, historia clínica genética, Cariotipo y FISH.

Resultados: Paciente femenino de 13 años, producto de cuarto embarazo, de padres no consanguíneos. Antecedentes de craneosinostosis, luxación congénita de cadera bilateral, estrabismo, estenosis valvular pulmonar moderada, hipoacusia profunda bilateral, retraso del desarrollo psicomotor.

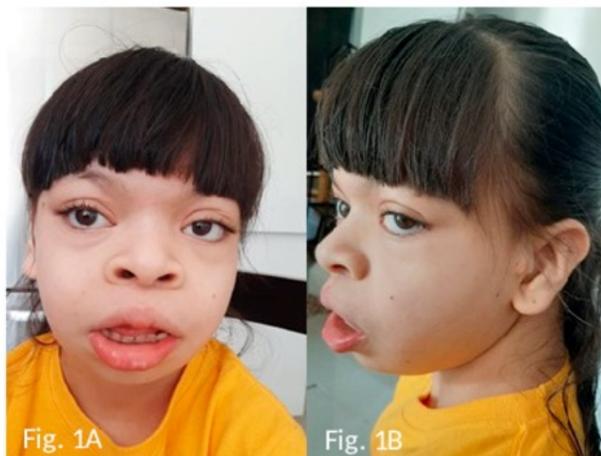


Fig. 1A

Fig. 1B

EF: peso 22.4 kg (PC<3), talla 119 cm(PC<3), perímetro cefálico 49 cm(PC<3), edad aparente menor a la cronológica, pabellones auriculares de implantación baja y con rotación posterior, apéndices preauriculares bilaterales, fisuras palpebrales ascendentes, proptosis, ptosis izquierda, estrabismo, telecanto, base nasal ancha, macrostomía, ambos bermellones gruesos, labio inferior evertido, cuello corto (Fig. 1A y 1B), tórax con asimetría de pezones, genitales femeninos Tanner I.

Bibliografía:

1. Avila A, Fernández I, Linares B, Quevedo M, Aguana C, Celis L. (2014). Trisomía 22 en un recién nacido de 39 semanas. NOVA - Publicación Científica en Ciencias Biomédicas - issn: 1794-2470 - Vol. 12 No. 21 Enero - Junio de 2014. Colombia.
2. Colla J, Howard P, Mitchell C, Long F, Dennis N. (1997). A Molecular and FISH Approach to Determining Karyotype and Phenotype Correlations in Six Patients With Supernumerary Marker (22) Chromosomes. American Journal of Medical Genetics 72:440-447. Reino Unido.
3. Heinrich T, Nanda I, Rehn M, Zöllner U, Frieauff E, Wrbelauer J, Grimm T, & Schmid M. (2013). Live-born trisomy 22: patient report and review. Molecular syndromology. 3(6), 262-269. <https://doi.org/10.1159/000346199>. Alemania
4. Lederer S, Baron X, Jacquemont ML, Cullier F, Carlauff F. Mosaic trisomy 22: five new cases with variable outcomes. Implications for genetic counselling and clinical management. Prenat Diagn. 2010;30(2):168-172. doi:10.1002/pd.2427.

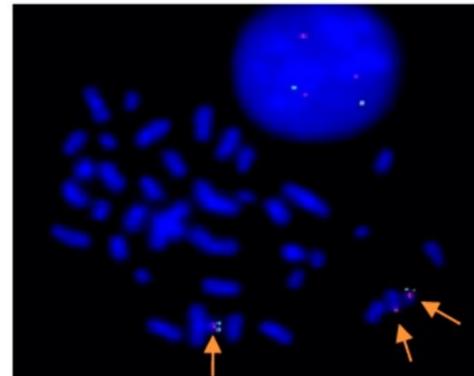


Fig. 2. ARSA espectro verde, TUPLE1 espectro naranja (flechas)

Cariotipo: 47,XX,+mar[20]

FISH: nuc ish 22q11.2(TUPLE1x3),22q13.3(ARSAx2)[300] ish 22q11.2(TUPLE1x3),22q13.3(ARSAx2)[15]. (Fig. 2).

Discusión: Un Cromosoma Marcador Supernumerario (SMC) carente de eucromatina 22q proximal no se asocia con efectos fenotípicos adversos, mientras que los SMC 22 que contienen eucromatina pueden encontrarse en individuos con fenotipos que van desde el síndrome del ojo de gato hasta manifestaciones inespecíficas (2). El caso descrito contiene eucromatina proximal, por lo que el material genético extra se expresa y da lugar al fenotipo alterado.

Conclusiones: La paciente no presenta paladar hendido ni alteraciones genitourinarias lo cual difiere de los casos de Trisomía 22q reportados.

Para la correlación genotipo-fenotipo es necesario el análisis con microarreglos cromosómicos que delimiten el tamaño del material adicional y el contenido génico.

GEM-40 Trisomía parcial de 11q y monosomía parcial de DE 18p por traslocación desbalanceada. Reporte de un caso

Román Morales Martínez, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE* | Marah Itzel Gutiérrez Lopez, *Medicina de Rehabilitación, CRIT Sonora* | María de la Concepción Yerena De Vega, *Laboratorio de Análisis Clínicos Citogenéticos y Moleculares, Biogen* | Roberto Guevara Yañez, *Laboratorio de Análisis Clínicos Citogenéticos y Moleculares, Biogen* | Liliana García Ortiz, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE* | María del Carmen Chima Galan, *Genética Médica y Medicina Genómica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE* | Leticia Adelina Gandarilla Aizpuro, *Servicio de Neurología, CRIT Sonora* | Miriam Hidalgo Ostoa, *Servicio de Genética Médica, CRIT Sonora* | tierramagica16@hotmail.com

Introducción: La trisomía parcial 11q fue caracterizada por primera vez en 1975 y se presenta en la mayoría de los casos por la ruptura en 11q23, conocido como un sitio frágil. Se han reportado 2 casos con trisomía parcial de 11q y monosomía parcial de 18p por t(11q;18p) desbalanceada. Las características clínicas comunes son retraso global del desarrollo, microcefalia, pabellones auriculares con implantación baja, puente nasal deprimido, nariz corta con surco nasolabial profundo, filtrum largo, labio superior grueso y labio inferior retraído, microrretrognatia, cuello corto, luxación de cadera, peso y talla bajos para la edad.

Objetivo(s): Presentar caso clínico de trisomía parcial 11q y monosomía parcial 18p por t(11;18) y revisar la correlación clínica-citogenética con otros 2 casos reportados.

Material(es) y Método(s): Caso clínico pediátrico, historia clínica genética, estudios de gabinete, Cariotipo y FISH.

Resultado(s): Paciente masculino de 3 años 11 meses de edad con antecedentes de consanguinidad y endogamia, restricción del crecimiento intrauterino, cardiopatía congénita (CIA), retraso global del desarrollo y dismorfias faciales. EF: Peso y talla bajos para la edad. Microcefalia, pabellones auriculares de baja implantación, puente nasal deprimido, nariz corta, filtrum largo, surco nasolabial amplio y profundo, labio superior grueso y labio inferior retraído, microrretrognatia, cuello corto y escoliosis dextroconvexa. Estudios de laboratorio: Cariotipo 1: 46XY, add (18) Cariotipo 2: 46,XY,der(18)t(11;18)(q21;p11.3?) [30] FISH: ish der(18)t(11;18)(q21;p11.3) (VIJyRM2072+,VIJyRM2102-,D18Z1+) Estudios de gabinete: PEACTION: hipoacusia neurosensorial profunda bilateral. RM: leve adelgazamiento de cuerpo calloso y puente y disminución de volumen en lóbulo frontal.

Conclusión(es): Se presenta un caso de t(11;18) cuyas características clínicas son comunes a los 2 casos reportados en la literatura, todos con diferentes puntos de ruptura en 11q. El fenotipo fue independiente de la longitud del segmento trisómico.



TRISOMIA PARCIAL DEL 11q Y MONOSOMÍA PARCIAL DE 18p POR TRASLOCACIÓN DESBALANCEADA. REPORTE DE UN CASO.



Román Morales Martínez¹, Marah Itzel Gutiérrez López², Concepción Yerena de Vega³, Roberto Guevara Yañez², Liliana García Ortiz¹, María del Carmen Chima Galan¹, Leticia Adelina Gandarilla Aizpuro⁴, Miriam Hidalgo Ostoa⁵.

¹ Genética Médica y Medicina Genómica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, ² Medicina de Rehabilitación, CRIT Sonora, ³ Laboratorio de Análisis Clínicos Citogenéticos y Moleculares, Biogen, ⁴ Servicio de Neurología, CRIT Sonora, ⁵ Servicio de Genética Médica, CRIT Sonora.
tierramagica16@hotmail.com, mairim.hidalgo@gmail.com

Palabras clave: trisomía 11q, monosomía 18p, traslocación (11;18) desbalanceada

INTRODUCCIÓN. La trisomía parcial 11q fue caracterizado por primera vez en 1975 (1), se presenta en la mayoría de los casos por la ruptura en 11q23, conocido como un sitio frágil (2). Se han reportado 2 casos con trisomía parcial de 11q y monosomía parcial de 18p por t(11q;18p) desbalanceada (1,3). Las características clínicas comunes en estos casos fueron: retraso global del desarrollo, microcefalia, pabellones auriculares con implantación baja, puente nasal deprimido, nariz corta con surco nasolabial profundo, filtrum largo, labio superior grueso y labio inferior retraído, microrretrognatia, cuello corto y luxación de cadera. Este es el tercer caso reportado con t(11q;18p) desbalanceada.

OBJETIVOS. Presentar caso clínico de trisomía parcial 11q y monosomía parcial 18p por t(11q;18p) y revisar la correlación clínica-citogenética con otros 2 casos reportados.

MATERIAL Y MÉTODOS. Caso clínico pediátrico, historia clínica genética, estudios de gabinete, Cariotipo y FISH.

RESULTADOS. Paciente masculino de 3 años 11 meses de edad (Figura 1) con antecedentes consanguinidad y endogamia, restricción del crecimiento intrauterino, hipoglicemias, cardiopatía congénita (CIA), retraso global del desarrollo, trastorno del espectro autista, conductas autolesivas y dismorfias faciales. Exploración física referida en Cuadro 1.

Estudios de laboratorio:

Cariotipo 1: 46XY, add (18)

Cariotipo 2: 46,XY,der(18)t(11;18)(q21;p11.3?) [30]. (Figura 2)

FISH: ish der(18)t(11;18)(q21;p11.3) (VIJyRM2072+,VIJyRM2102-,D18Z1+)

Estudios de gabinete:

PEACT: hipoacusia neurosensorial profunda bilateral.

Resonancia magnética de cráneo: leve adelgazamiento de cuerpo calloso (Figura 5. A y B) y puente (Figura 5. D) y disminución de volumen en lóbulo frontal (Figura 5. C y D)



Fig. 1. Caso índice.



Fig. 2. t(11;18)(q21;p11.3?) [30]



Fig. 3. Femenino de 11 meses de edad. France et al. (1984)



Fig. 4. Masculino de 7 meses. Menéndez et al. (1990)

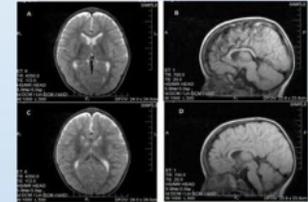


Fig. 5. Resonancia magnética de encéfalo.

Cuadro 1. Correlación clínica-citogenética de pacientes con trisomía parcial de 11q por t(11q;18p) desbalanceada

Paciente/sexo	Cariotipo del probando Cariotipo del padre/madre	Características	Características clínicas comunes
France et al. (1984)/ Femenino Figura 3	46,XX,der(11),t(11;18)(q142;p1131)pat 46,XY,t(11;18)(q142;p1131)/ normal	Agnesia parcial de cuerpo calloso, hipoacusia, hipotonía, epicanto, paladar hendido, labio superior grueso, dedos cortos y anchos, defecto de línea media perineal, vertebras supernumerarias, luxación bilateral de cadera.	Retraso global del desarrollo, microcefalia, pabellones auriculares de baja implantación, fisuras palpebrales orientadas hacia arriba, nariz corta, filtrum largo, labio inferior retraído, surco nasolabial profundo, microrretrognatia, cuello corto.
Menéndez et al. (1990)/ Masculino Figura 4	46,XY,-18,+der(18),t(11;18) (q23;p11)mat normal / 46,XX, t(11;18) (q23;p11)	Crisis convulsivas, frente estrecha, sinofris, hipotelorismo, puente nasal deprimido, soplo sistólico por CIV, criptorquidia izquierda, luxación bilateral de cadera.	
Caso índice/ Masculino Figura 1	46,XY,der(18)t(11;18)(q21;p11.3?) [30] Sin estudio/Sin estudio	Hipotonía, hipoacusia neurosensorial, prominencia frontal, puente nasal alto, cardiopatía congénita (CIA), escoliosis dextroconvexa, peso y talla menor a percentil 3 para la edad	

Discusión:

La trisomía 11qter se produce principalmente en combinación con la monosomía parcial de un segmento terminal de otro cromosoma debido a la segregación desbalanceada de las translocaciones parentales, solo se han informado 5 casos con trisomía 11q parcial pura. La proporción de sexo afectado es 1:1 y en la mayoría de los casos la madre es portadora de translocación balanceada, la traslocación de novo es menos frecuente (1,4,5). El punto de ruptura involucrado en la mayoría de los casos es en 11q23 y también es una región triplicada en nuestro caso. Debido a la participación de desbalances subteloméricos de otros cromosomas es difícil asignar características particulares a la trisomía 11qter y no hay una correlación entre la longitud del segmento trisómico y la gravedad del síndrome resultante. Los reportes previos de t(11q,18p) presentan características clínicas comunes. Cuadro 1.

Bibliografía

1. Ibs Menéndez, Horacio Rivera, Estela Morales, Jesus Juan, Martha Jiménez. Trisomía 11q distal por traslocación 11;18 familiar. Boletín médico del Hospital Infantil de México. Número 11. Noviembre 1990.
2. Kim Debacter and R. Frank Kooy. Fragile sites and human disease. Human Molecular Genetics, 2007, Vol. 16, Review Issue 2
3. H. F. DE FRANCE, F. A. BEEMER, R. CH. SENDERS, L. J. GERARDS AND B. P. CATS. Partial trisomy 11 q due to paternal t(11q;18p); further delineation of the clinical picture. Clinical Genetics 1984; 25: 295-299.
4. Rongyu Chen , Chuan Li , Bobo Xie , Jin Wang , Xin Fan , et al. Clinical and molecular evaluations of siblings with "pure" 11q23.3-qter trisomy or reciprocal monosomy due to a familial translocation t (10;11) (q26;q23.3). Molecular Cytogenetics 2014, 7:101
5. Pihko H. Therman E, Uchida IA. Partial 11q trisomy syndrome. Hum Genet. 1981;58(2):129-134

Conclusiones:

- Las características clínicas comunes a los casos reportados con trisomía 11q por t(11q;18p) son independientes de la longitud del segmento trisómico.
- Los puntos de ruptura en 11q difieren.
- La presentación de este caso contribuye a la descripción de las características clínicas de la trisomía 11q por t(11q;18p).

GEM-41

Variante en gen COL8A2, probable nueva causa de Síndrome Axenfeld-Rieger

Yaneris Maibeth Romero Bolaño, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca | Ivón Romero Valenzuela, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca | Cristian Irela Aranda Sánchez, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca | Guadalupe Elena Morales Domínguez, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca | Christian Peña Padilla, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca | Juan Carlos Zenteno Ruíz, Instituto de Oftalmología FAP Conde de Valenciana CDMX | Jorge Román Corona Rivera, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Nuevo Dr. Juan I. Menchaca | yaneris.romero1286@gmail.com

Introducción: El síndrome Axenfeld-Rieger (ARS, OMIM#180500) resulta de una mutación heterocigota, en alguno de los dos genes relacionados actualmente: PITX2 y FOXC1, así como el locus RIEG2 (13q14) y se caracteriza por disgenesia del segmento anterior del ojo, con defectos en el iris: hipoplasia, corectopia, policoria; córnea: embriotoxón posterior y extraoculares: anomalías dentales y piel periumbilical redundante.

Objetivo(s): Presentar un paciente con Síndrome Axenfeld-Rieger, con variante heterocigota del gen COL8A2 c.1021G>A(p.Glu341Lys).

Material(es) y Método(s):

Resultado(s): Propositus de 7 años, producto de quinta gestación, ambos padres jóvenes y sanos. Nació de 38.4SDG, parto espontáneo, presentación cefálica, Apgar 8/10, Peso: 4.200 gr (p97), talla: 53 cm (p90), PC: 37 cm (p97). Exploración física: Epicanto inferior, coloboma de iris bilateral, corectopia, escleras azules, labio superior delgado, ombligo: piel redundante y hernia supraumbilical, criptorquidia. Paciente con retraso del desarrollo psicomotor, poca respuesta a la luz, logró sostén cefálico a los 4 meses, dentición caduca al año y caminó a los 3 años; Ingresó a primaria a los 6 años. Electroretinograma: Coloboma de iris bilateral que impide autorrefracción, PEV: Respuesta baja a 6min binocular, buena respuesta a los 12min del arco, TAC de cráneo: Ventriculomegalia, hipoplasia del cuerpo caloso, nervio óptico izquierdo y cristalino izquierdo, Cariotipo:46,XY; WES con análisis Dup/Del: Variante missense heterocigota Gen COL8A2c.1021G>Ap.Glu341Lys, los genes PITX2, FOXC y FOXO1A: normales, no se identificó delección en 13q14.

Conclusión(es): En el 40% de los casos de ARS se encuentran alterados los genes FOXC1 Y PITX2, este último descartado por WES. COL8A2 según OMIM (120252) influencia en la diferenciación terminal de la célula endotelial corneal; Y la inactivación de los genes Col8a1 y Col8a2 en ratones, causan disgenesia del segmento anterior del ojo (Hopfer et al., 2005). Por lo que estos antecedentes sirven como evidencia, de que alteraciones en COL8A2, causan malformaciones equivalentes al síndrome Axenfeld-Rieger en el humano.



VARIANTE EN GEN COL8A2, PROBABLE NUEVA CAUSA DE SÍNDROME AXENFELD-RIEGER

Romero-Bolaño Yneris Maibeth¹, Romero-Valenzuela Ivón¹, Aranda-Sánchez Cristian Irela¹, Morales-Domínguez Guadalupe Elena¹, Peña-Padilla Christian¹, Zenteno Juan Carlos¹, Corona-Rivera Jorge Román^{1,2},
¹Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan L. Méndez", Guadalajara, México.
²Servicio de Genética, Instituto de Oftalmología FAP Conde de Valenciana CDMX, México.
³Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México



Introducción. El síndrome Axenfeld-Rieger (ARS, OMIM#180500) resulta de una mutación heterocigota, en alguno de los dos genes relacionados actualmente: *PITX2* y *FOXC1*, así como el locus *RIEG2* (13q14) y se caracteriza por disgenesia del segmento anterior del ojo, con defectos en el iris: hipoplasia, corectopia, polioria; córnea: embriotoxón posterior y extraoculares: anomalías dentales y piel periumbilical redundante.

Objetivo: Presentar un paciente con Síndrome Axenfeld-Rieger, con variante heterocigota del gen *COL8A2* c.1021G>A(p.Glu341Lys).

Resultados. *Propositus* de 7 años, producto de quinta gestación, ambos padres jóvenes y sanos. Nació de 38.4SDG, parto espontáneo, presentación cefálica, Apgar 8/10, Peso: 4.200 gr (p97), talla: 53 cm (p90), PC: 37 cm (p97). Exploración física: Epicanto inferior, coloboma de iris bilateral, corectopia, escleras azules, labio superior delgado, ombligo: piel redundante y hernia supraumbilical, criptorquidia. Paciente con retraso del desarrollo psicomotor, poca respuesta a la luz, logró sostén cefálico a los 4 meses, dentición caduca al año y caminó a los 3 años; Ingresó a primaria a los 6 años. Electroretinograma: Coloboma de iris bilateral que impide autorrefracción, PEV: Respuesta baja a 6min binocular, buena respuesta a los 12min del arco, TAC de cráneo: Ventriculomegalia, hipoplasia del cuerpo caloso, nervio óptico izquierdo y cristalino izquierdo, Cariotipo:46,XY; WES con análisis Dup/Del: Variante missense heterocigota Gen *COL8A2*c.1021G>Ap.Glu341Lys, los genes *PITX2*, *FOXC* y *FOXC1A*: normales, no se identificó delección en 13q14.



Figura 2. Defectos oculares en el paciente con ARS: A. Estrabismo. B. Epicanto inferior C-D. Coloboma de iris bilateral, pupilas ectópicas.

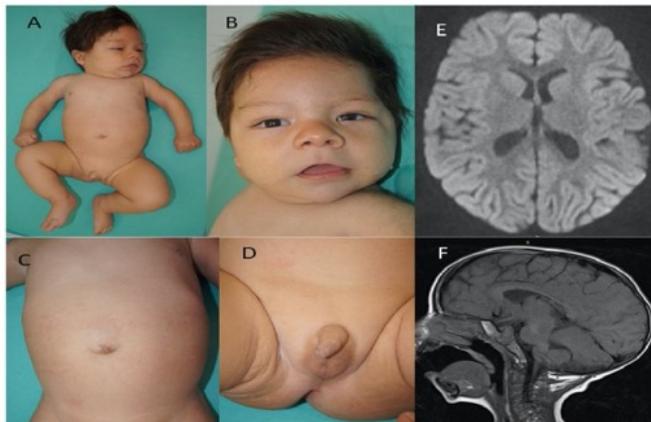


Figura 1. Características físicas, Paciente con ARS. B. Telecanto, labio superior delgado. C. Piel umbilical redundante. D. Criptorquidia. E-F: TAC Cráneo: Ventriculomegalia e hipoplasia del cuerpo caloso.

FENOTIPO	GEN
Disgenesia del segmento anterior del ojo: Protuberancia globoide, similar a un queratogloblo de la cámara anterior, con un estroma corneal delgado en ratones. (Hopfer et.,al 2005)	<i>Col8a1</i> y <i>Col8a2</i>
	
Distrofia corneal, endotelial de Fuchs (1p34.3). OMIM #136800	<i>COL8A2</i>
Distrofia corneal polimorfa posterior (1p34.3). OMIM #609140	<i>COL8A2</i>

Figura 3. Fenotipos relacionados con *COL8A2*

Conclusiones. En el 40% de los casos de ARS se encuentran alterados los genes *FOXC1* Y *PITX2*, este último descartado por WES. *COL8A2* según OMIM (120252) influencia en la diferenciación terminal de la célula endotelial corneal; Y la inactivación de los genes *Col8a1* y *Col8a2* en ratones, causan disgenesia del segmento anterior del ojo (Hopfer et al., 2005). Por lo que estos antecedentes sirven como evidencia, de que alteraciones en *COL8A2*, causan malformaciones equivalentes al síndrome Axenfeld-Rieger en el humano.

GEM-42

Variante no descrita en el gen ZEB2 en gemelas monocigóticas con síndrome de Mowat-Wilson

Jaime Asael Lopez Valdez, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Minerva Hernandez Ramirez, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Maria Sammanta Garcia Muñoz, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Adriana Ramirez Medrano, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Jonathan Dazaeth Delgado Sanchez, *UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES* | Ashley Michelle Garcia Luis, *UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES* | JASALO@HOTMAIL.COM

Introducción: El Síndrome de Mowat-Wilson (SMW) (MIM #235730) se considera una neurocrestopatía autosómica dominante, ocasionada por variantes patogénicas en el gen ZEB2 (2q22.3) implicado en la represión transcripcional. Se refiere con una incidencia de 1:50000 a 70000 RNV. Clínicamente presenta facies característica, cardiopatía, defectos funcionales o estructurales del sistema nervioso central y aganglionosis intestinal que conduce a enfermedad de Hirschsprung.

Objetivo(s): Describir el caso de una gemela monocigótica con SMW con una variante heterocigota no reportada en el gen ZEB2.

Material(es) y Método(s): Se realizó estudio clínico, paraclínico y de exoma empleando el kit TruSeq Rapid Exome de Illumina en una gemela monocigota con SMW.

Resultado(s): Femenino con padres sanos, sin consanguinidad ni endogamia. Antecedente de hermana finada por trisomía 13 regular. Hermana gemela monocigota con dismorfias similares y enfermedad de Hirschsprung fallecida a los 8 meses de edad por choque séptico. A la exploración física peso y talla $p < 3$, microcéfala, cejas curvas, hipertelorismo, microftalmia derecha, puente nasal alto y ancho, columnela baja y colgante, pabellones bajos, y antevertidos. Además se refiere con retraso en el desarrollo, persistencia de conducto arterioso, malrotación intestinal, bandas de Ladd, ileostomía y enfermedad de Hirschsprung de difícil manejo. Estudio de exoma detectó una variante heterocigota patogénica no reportada c.1298dupA, p.Ser434Glufs*22 en el gen ZEB2, que genera un corrimiento en el marco de lectura del RNA mensajero, induce pérdida de función y las predicciones in silico la clasifican como deletérea.

Conclusión(es): Se reporta el primer caso de gemelas monocigotas con SMW y una variante patogénica no descrita en el gen ZEB2. Se debe de sospechar SMW en todo paciente con enfermedad de de Hirschsprung, retraso en el neurodesarrollo y dismorfias faciales.



VARIANTE NO DESCRITA EN EL GEN ZEB2 EN GEMELAS MONOCIGÓTICAS CON SÍNDROME DE MOWAT-WILSON

Minerva Hernández Ramírez¹, María Sarmanta Elizabeth García Muñoz¹, Adriana Ramírez Medrano¹, Jaime Asael López Valdéz¹, Jonathan Dozaeth Delgado Sánchez², Ashley Michelle García Luis².

¹Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH
²Universidad Autónoma de Aguascalientes
 Asesor principal: jasalo@hotmail.com



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Palabras clave: síndrome de Mowat-Wilson, Hirschprung, gen ZEB2

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Mowat-Wilson (SMW) (MIM #235730) se considera una neurocrestopatía autosómica dominante, ocasionada por mutaciones en el gen ZEB2. El SMW presenta una incidencia de 1:50000 a 70000 RNV y se caracteriza por facie característica, cardiopatía, defectos funcionales y estructurales del sistema nervioso central y aganglionosis intestinal que conduce a la enfermedad de Hirschsprung.¹⁻³

OBJETIVO

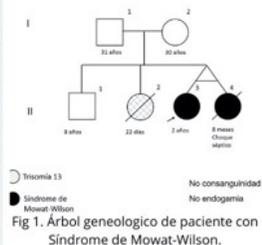
Se describe el caso de gemelas monocigotas con SMW con una variante heterocigota no reportada en el gen ZEB2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio clínico, paraclínico y de exoma empleando el kit TruSeq Rapid Exome de Illumina en una paciente con SMW.

RESULTADOS

Femenino hija de padres sanos (padre 31 años y madre de 30 años) residentes de Aguascalientes sin consanguinidad ni endogamia. Antecedente de hermana finada por trisomía 13 regular. Hermana gemela monocigota con dismorfias similares y enfermedad de Hirschsprung fallecida a los 8 meses por choque séptico (Figura 1).



A la exploración física microcefala, cejas curvas, hipertelorismo, microftalmia derecha, puente nasal alto y ancho, columnela baja y colgante, pabellones bajos, y antevertidos (Figura 2). Además se refiere con retraso en el desarrollo y antecedente de cierre de PCA, PO LAPE por malrotación intestinal y bandas de ladd con colocación de ileostomía y enfermedad de Hirschsprung de difícil manejo.

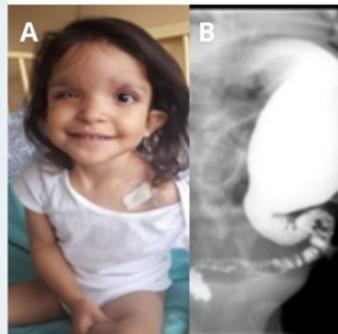


Fig 2. A) Exploración física del paciente; B) Tránsito intestinal que muestra megacolon secundario a enfermedad de Hirschsprung

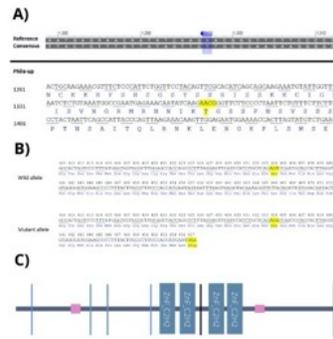


Fig 3. A) En el DNA codificante hay una duplicación de A en la posición 1298. B) y C) En la proteína en el corrimiento lleva el cambio de Ser por Glu en la posición 434 y que 22 codones después se produce un codón de paro.

Estudio de exoma detectó una variante heterocigota patogénica no reportada c.1298dupA, p.Ser434Glu*22 en el gen ZEB2, que induce pérdida de función y las predicciones in silico la clasifican como deletérea (Figura 3).

DISCUSIÓN

No se han publicado los criterios formales de diagnóstico clínico para el síndrome de Mowat-Wilson.¹⁻⁴ Sin embargo, las características faciales son reconocibles y, cuando se acompañan de enfermedad de Hirschsprung y/o estreñimiento crónico, retraso del desarrollo/discapacidad intelectual, pueden establecer el diagnóstico clínico (Cuadro 1).⁴⁻⁹ Existe un caso reportado en la literatura de hermanos con mutación en el gen ZEB2, pero no en gemelos monocigóticos.¹⁰

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FRECUENCIA APROXIMADA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PACIENTE
Dismorfismo facial	—	+
Cara redondeada y abultada en la infancia, cara más alargada en la adultez	—	+
Hipertelorismo, ojos hundidos pero grandes. Puente nasal ancho. Ocaso ancho y ensanchado. Nasolabio, nariz más pesada y anchas en la adultez.	100%	+
Expresión con la boca abierta. Ocaso en posición vertical; grandes labios de los arcos mandibulares con una diplosis central.	—	—
Convoluciones	70%	—
Microcefalia *	78%	—
Hipoplasia en hombres	62%	—
Defectos congénitos del corazón	58%	—
Establos codo †	46%	+
Enfermedad de Hirschsprung (H)	44%	+
Coloboma en hombres	41%	—
Estreñimiento por o sin HSCR congénito	20%	+
Anomalías auditivas	20%	—
Anomalías estructurales del ojo	10%	+
Estenosis palmar	7%	+
Sing de la mano pulmar	3%	—
Paladar hendido	2%	—
Picadura entomofóbica	—	—

*Ocurrencia de la cabeza a 2 DE por debajo de la media de edad y sexo. †Largura a la 2 DE por debajo de la media de edad y sexo.
 Cuadro 1. Comparación de las características clínicas del paciente con el reportado en la bibliografía.⁴⁻⁹

CONCLUSIÓN

Se reporta el primer caso de gemelas monocigotas con SMW por mutación no descrita en el gen ZEB2. Se debe de sospechar SMW en todo paciente con enfermedad de Hirschsprung y dismorfias faciales.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Relationship P. Features C. MOWAT-WILSON SYNDROME; MOWS [Internet]. OMIM. 2020 [cited 2020 Sep 17]; p. 1-10. Available from: <https://www.omim.org/entry/235730#0007>
2. P. Adam M, Cantú J, Bean J. Mowat-Wilson Syndrome Synonym: Hirschsprung Disease - Intellectual Disability Syndrome [Internet]. GeneReviews. 2020 [cited 2020 Sep 17]; p. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/>
3. Adam M. Syndrome de Mowat-Wilson [Internet]. National organization for Rare Disorders. 2020. p. 1-8. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mowat-wilson-syndrome/>
4. Ivanovski I, Djuric O, Broccoli S, Caselli SG, Accorsi P, Adam MP, et al. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun;15(1):151.
5. Carrerasa Romero C, Barras Anguiano, Francisco, Castillo Srano M, Sorli Garcia M. SÍNDROME DE MOWAT-WILSON CON UNA DELECIÓN EN EL GEN ZEB2 NO DESCRITO PREVIAMENTE. Rev Neurología y Epidemiol. 2009;20(9):9-15.
6. Hu Y, Peng Q, Ma K, Li S, Rao C, Zhong B, et al. CASE REPORT A novel nonsense mutation of ZEB2 gene in a Chinese patient with Mowat-Wilson syndrome. 2020;14(9):1-5.
7. Ho S, Liu H, Chang B, Fung S, P. Mui H, P. Lu P. Mowat-Wilson syndrome in a Chinese population: A case series. Am J Med Genet A. 2020 Jun;182(6):1330-41.
8. Fau JA, Barcellos IP, Okamoto OK. Genetic aspects of the association of Mowat Wilson Syndrome with brain tumours in a patient. Eur J Paediatr Neurol (Internet). 2017 [cited 2020 Sep 20];21(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.001>
9. Diaperos C, Flo L, Capri Y, Ali L, Gargua I, Queiro L, et al. Mowat Wilson syndrome and Hirschsprung disease: a retrospective study on functional outcomes. Pediatr Surg Int. 2020 Nov;36(11):1309-15.
10. Nagaphan J, Smett S, Mui FO, Wilson M, Mowat O, Sutton B, et al. Wilson Syndrome in Siblings With the Same Proven Mutation. Am J Med Genet Part A. 2005;304(November 2004):362-4.

GEM-43

Variante patogénica no reportada en el gen LARS en un niño hispano

Carolina Estrada García, *Universidad Autónoma de Aguascalientes* | Etienne Reséndiz Henríquez, *Universidad Autónoma de Aguascalientes* | Nadine Frank, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH* | Minerva Hernández Ramírez, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH* | Alejandra Cedillo Gallaga, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH* | Jaime Asael López Valdéz, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH* | karolina.estrada.5l@gmail.com

Introducción: El síndrome de insuficiencia hepática infantil tipo 1 (ILFS1 MIM # 615438) se caracteriza por insuficiencia hepática aguda en el primer año de vida, anemia microcítica y síntomas agudos que se desencadenan ante el estrés. El ILFS1 es causado por mutación en el gen LARS (5q32) que codifica para amino-acil tRNA sintetasa. En la actualidad solo se han reportado 12 casos.

Objetivo(s): Describir el estudio clínico, paraclínico y de exoma (WES) en un paciente mexicano con una presentación atípica de ILFS1 con anemia y diarrea.

Material(es) y Método(s): Se realizó estudio clínico, paraclínico y de exoma empleando el kit TruSeq Rapid Exome de Illumina en un paciente con ILFS1.

Resultado(s): Masculino de 3 años, padres sanos no consanguíneos, prenatalmente se detectó restricción del crecimiento intrauterino y oligohidramnios, peso y talla $p < 3$ a las 37 semanas. Desde los dos meses de edad fue hospitalizado 12 ocasiones por anemia normocítica normocrómica, con múltiples transfusiones de sangre, diarrea crónica y desnutrición. Posteriormente presentó hepatomegalia, convulsiones y acidosis metabólica. A los 30 meses fue hospitalizado por fiebre, estado epiléptico, diarrea secretora, insuficiencia hepática y anemia. Se detectó médula ósea con alteración en la maduración de las 3 líneas; atrofia cortico-subcortical severa progresiva y atrofia cerebelosa; miopía, pérdida visual severa y biopsia hepática con fibrosis leve, esteatosis y colestasis intracelular. Egreso a los 4 meses, 1 mes más tarde ingresó con choque séptico, acidosis metabólica, anemia, insuficiencia hepática y falleció. Estudio de exoma detectó una variante homocigota no reportada: c.1880C>T; p.Pro627Leu en el gen LARS, clasificada como probablemente patogénica por estar en un dominio funcional de la proteína y las predicciones in silico la clasifican como deletérea.

Conclusión(es): Se describe una nueva variante patogénica en el gen LARS en un paciente masculino con ILFS1. El 13° paciente descrito con esta entidad y el primer mexicano. .



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

Variante patogénica no reportada en el gen LARS en un niño hispano

Carolina Estrada García¹, Etienne Reséndiz Henríquez¹, Nadine Frank², Minerva Hernández Ramírez², Alejandra Cedillo Gallaga², Jaime Asael López Valdéz²

¹Universidad Autónoma de Aguascalientes

²Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH

Introducción

El síndrome de insuficiencia hepática infantil tipo 1 (ILFS1 MIM # 615438) se caracteriza por insuficiencia hepática aguda en el primer año de vida, anemia microcítica y síntomas agudos que se desencadenan ante el estrés. El ILFS1 es causado por mutación en el gen *LARS* (5q32) que codifica para aminoacil tRNA sintetasa. En la actualidad solo se han reportado 12 casos.

Objetivo

Describir el estudio clínico, paraclínico y de exoma (WES) en un paciente mexicano con una presentación atípica de ILFS1 con anemia y diarrea.

Metodología

Estudio clínico y
paraclínico

Exoma (kit TruSeq Rapid
Exome de Illumina)

Reporte de caso

Masculino de 3 años, padres sanos no consanguíneos. Restricción del crecimiento intrauterino y oligohidramnios, fue hospitalizado al nacer por anemia e hiperbilirrubinemia y en 12 ocasiones más por anemia normocítica normocrómica, diarrea crónica, desnutrición, hepatomegalia, convulsiones y acidosis metabólica. Se detectaron alteraciones mencionadas en tabla 1. Posteriormente ingresó con choque séptico, acidosis metabólica, anemia, insuficiencia hepática y falleció.



Fig. 1. Paciente en estudio; A. 6 meses de edad. B. 3 años de edad

	Paciente	Referencia Bibliográfica
Edad de Presentación	Recién Nacido	2 meses
Trastornos del Desarrollo	Restricción del crecimiento intrauterino y talla <3p a las 37 SDG. Deambulación a los 32 meses	
Sistema Neurológico	Estado Epiléptico, (desencadenados por enfermedad febril) TAC: Atrofia cortical-subcortical severa y progresiva con surcos profundos y dilatación ventricular y edema cerebral leve.	RM: Atrofia cerebral leve e inespecífica
Sistema Hematológico	Síndrome Anémico (Anemia Microcítica hipocromica)	
Sistema Inmunológico	Aspirado de médula ósea con alteración en la maduración de las 3 líneas; inmunodeficiencia	Aspirado de médula ósea: diseritropoyesis y sideroblastos
Sistema Cardiorrespiratorio	Sepsis Neonatal Insuficiencia cardiaca congestiva izquierda Neumonía Atípica	Sin datos reportados Sin datos reportados
Sistema Gastrointestinal	Deterioro de la función hepática Patrón colestásico, elevación de las transaminasas, tiempos de coagulación alargados. Biopsia hepática: fibrosis leve, esteatosis y colestasis intracelular. Enfermedad diarreica, panendoscopia, colonoscopia y biopsia de recto y duodeno: inflamación crónica y disminución de las velosidades intestinales.	Sin datos reportados
Sistema Excretor	Acidosis metabólica Infecciones de Vía urinarias de repetición	Tubulopatía renal, falla renal con proteinuria, hipertensión, elevación de urea y creatinina Sin datos reportados

Tabla 1. Comparación de características clínicas del paciente en estudio con las características reportadas en literatura

Resultados

Estudio de exoma: variante homocigota no reportada c.1880C>T; p.Pro627Leu en el gen *LARS*, clasificada como probablemente patogénica por estar en un dominio funcional de la proteína y las predicciones in silico la clasifican como deletérea.

Se describe una nueva variante patogénica en el gen *LARS* en un paciente masculino con ILFS1. El 13º paciente descrito con esta entidad y el primer mexicano.

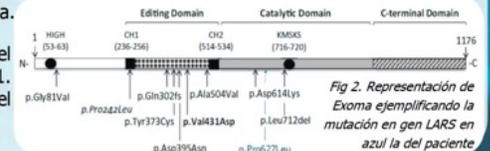


Fig 2. Representación de Exoma ejemplificando la mutación en gen *LARS* en azul la del paciente

Bibliografía

- Peroutka, C., et al (2018). Severe Neonatal Manifestations of Infantile Liver Failure Syndrome Type 1 Caused by Cytosolic Leucine-tRNA Synthetase Deficiency. JIMD Reports.
- Slattery, S., et al (2015). Clinical and genetic characterisation of infantile liver failure syndrome type 1, due to recessive mutations in LARS. Journal of Inherited Metabolic Disease, 38(6), 1085–1092.
- Casey, J. P. et al. (2012). Identification of a mutation in LARS as a novel cause of infantile hepatopathy. Molecular Genetics and Metabolism, 106(3), 351–358.
- Diane Shelton, G. et al (2015). A case of canine mitochondrial myopathy with cardiomyopathy. Mitochondrion, 24, S40.
- Vilarinho, S., et al (2014). Individual exome analysis in diagnosis and management of paediatric liver failure of indeterminate aetiology. Journal of Hepatology, 61(5), 1056–1063.

GEM-44

Variante patogénica nueva en TGFBR2 en una paciente con síndrome Loeys-Dietz

Hector Gerardo Avalos Gomez, IMSS | Eduardo Esparza Garcia, IMSS | Vitelio Augusto Mariona Montero, IMSS | Juan Paulo Abarca de la Paz, IMSS | jerryavaloz3@gmail.com

Introducción: El síndrome Loeys-Dietz (LDS) es una condición autosómico dominante de tejido conectivo caracterizada por una patología vascular agresiva con aneurismas aórticos y tortuosidad arterial generalizada, hipertelorismo, paladar hendido o úvula bífida que tiene una expresividad variable(1). Es causada por variantes patogénicas heterocigotas en TGFBR1, TGFBR2, SMAD2, SMAD3, TGFB2 y TGFB3(2).

Objetivo(s): Reportar una variante nueva en TGFBR2 en una paciente con síndrome Loeys-Dietz.

Material(es) y Método(s): Presentación de caso. Niña de 8 años, sin antecedentes familiares de importancia. A los 4 años inicia con palidez, cianosis, dolor precordial, se diagnosticó taquicardia supraventricular y dilatación aórtica a nivel de los senos de Valsalva (Puntaje Z 3.85) iniciando tratamiento con losartán. Es enviada con sospecha de síndrome Marfan. A la exploración se encuentran fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, telecantho/hipertelorismo, úvula bífida e hiper movilidad articular. Se propone el diagnóstico de LDS. Métodos. Se realizó análisis de secuenciación en 27 genes relacionados a aortopatías mediante NGS incluyendo los causales de LDS. Posteriormente secuenciación dirigida a los progenitores.

Resultado(s): Se reportó una variante de significado incierto en TGFBR2 c.1342T>C (p.Tyr448His) en estado heterocigoto no reportada en gnomAD, HGMD ni ClinVar. No se encontró la variante en los progenitores.

Conclusión(es): Discusión. El análisis in silico mostró las categorías de patogenicidad: PM1, PM2, PP2, PP3 con una conclusión de probablemente patogénica. Previamente una serie de casos reportó la variante p.Tyr448His en TGFBR2 en un paciente con LDS sin mencionar el cambio a nivel de DNA(3). También existe un caso con la variante c.1342T>A (p.Tyr448Asn) en el mismo codón(4). Conclusiones. La clínica de la paciente y la ausencia de la variante en la madre y padre sanos, aporta evidencia de que esta variante nueva y otras variantes en el residuo de tirosina 448 en TGFBR2 que es altamente conservado son patogénicas y causales del síndrome Loeys-Dietz.

Variante patogénica nueva en *TGFBR2* en una paciente con síndrome Loeys-Dietz.

Hector Gerardo Avalos Gomez. Eduardo Esparza Garcia. Vitelio Augusto Mariona Montero. Juan Paulo Abarca de la Paz. Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica. Centro Medico Nacional De Occidente. Instituto Mexicano Del Seguro Social.

avalosgomez@gmail.com

eduardoesparzagenetica@gmail.com

Palabras clave: Síndrome Loeys Dietz, *TGFBR2*, aneurisma aórtico, variante patogénica.



Introducción.

- El síndrome Loeys-Dietz (LDS) es una condición autosómica dominante de tejido conectivo caracterizada por una patología vascular agresiva con aneurismas aórticos y tortuosidad arterial generalizada, hipertelorismo, paladar hendido o úvula bífida que tiene una expresividad variable⁽¹⁾. Es causada por variantes patogénicas heterocigotas en *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB2* y *TGFB3*⁽²⁾.

Objetivo.

- Reportar una variante nueva en *TGFBR2* en una paciente con síndrome Loeys-Dietz.

Presentación de caso.

- Niña de 8 años, sin antecedentes familiares de importancia. A los 4 años inicia con palidez, cianosis, dolor precordial, se diagnosticó taquicardia supraventricular y dilatación aórtica a nivel de los senos de Valsalva (Puntaje Z 3.85) iniciando tratamiento con losartán. Es enviada con sospecha de síndrome Marfan. A la exploración se encuentran fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, telecantho/hipertelorismo, úvula bífida e hiper movilidad articular. Se propone el diagnóstico de LDS.



Métodos.

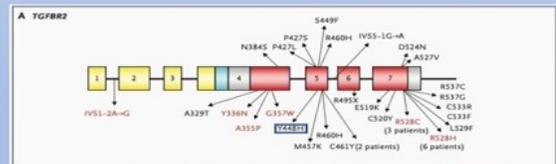
- Se realizó análisis de secuenciación en 27 genes relacionados a aortopatías mediante NGS del/dup incluyendo los causales de LDS. Posteriormente secuenciación dirigida a los progenitores.

Resultados.

- Se reportó una variante de significado incierto en *TGFBR2* c.1342T>C (p.Tyr448His) en estado heterocigoto no reportada en gnomAD, HGMD ni ClinVar. No se encontró la variante en los progenitores.

Discusión.

- El análisis in silico en Varsome mostró las categorías de patogenicidad: PM1, PM2, PP2, PP3 con una conclusión de probablemente patogénica. Previamente una serie de casos reportó la variante p.Tyr448His en *TGFBR2* en un paciente con LDS sin mencionar el cambio a nivel de DNA⁽³⁾. También existe un caso con la variante c.1342T>A (p.Tyr448Asn) en el mismo codón⁽⁴⁾.



Variante p.Tyr448His en el exón 5 del receptor de *TGFRβ* codificado por el gen *TGFBR2*. Imagen tomada de ⁽⁴⁾

Conclusiones.

- La clínica de la paciente y la ausencia de la variante en la madre y padre sanos aporta evidencia de que esta variante nueva y otras variantes en el residuo de tirosina 448 en *TGFBR2* que es altamente conservado son patogénicas y causales del síndrome Loeys-Dietz.

Bibliografía.

- ⁽¹⁾Camerota et al. Genotypic Categorization of Loeys-Dietz Syndrome Based on 24 Novel Families and Literature Data. *Genes* 2019, 10(10), 764; DOI: 10.3390/genes10100764
- ⁽²⁾Schepers et al. A mutation update on the LDS-associated genes *TGFB2/3* and *SMAD2/3*. *Human Mutation* 2018. DOI: 10.1002/humu.23407
- ⁽³⁾Loeys BJ et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF-β Receptor. *NEJM* 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa055695
- ⁽⁴⁾Zhang et al. Genotype-phenotype analysis of F-helix mutations at the kinase domain of *TGFBR2*, including a type 2 Marfan syndrome familial study. *Mol Vision* 2012.

GEM-45 Variantes nuevas en POMT2 en niña con distrofia muscular congénita con discapacidad intelectual

Christian Florely Pérez González, *IMSS* | Eduardo Esparza García, *IMSS* | Alma Maritza Huerta Hurtado, *IMSS* | christianfpg1@hotmail.com

Introducción: Las distrofias musculares congénitas (DMC), son un grupo de DM caracterizadas por debilidad muscular de inicio dentro del primer año de vida, hipotonía congénita de severidad variable y cambios distróficos en biopsia, la prevalencia es 1/100,000. La clasificación se basa en datos clínicos, bioquímicos y genéticos. En el grupo de trastornos de glucosilación de alfa-distroglicano se encuentran las alteraciones en las proteínas O-manosiltransferasa (POMT1, POMT2), relacionadas con los fenotipos síndrome Walker Warburg y distrofias musculares congénitas/cinturas con discapacidad intelectual.

Objetivo(s): Presentar variantes nuevas en el gen POMT2 relacionadas con distrofia muscular congénita con discapacidad intelectual.

Material(es) y Método(s): Caso: Niña 5 años 2 meses de edad, antecedentes familiares sin relevancia. Enviada a los 18 meses por hipotonía congénita, retraso global en el desarrollo, CK elevada 12,282U/L y heterotopias nodulares parietales. A la exploración con microcefalia severa, trigonocefalia, facies miopática, endotropía derecha, microretrognatia, hipotrofia muscular de predominio proximal e hipermovilidad distal. El conjunto de alteraciones orientó a alteraciones en las proteínas POMT. Exoma dirigido a genes relacionados con enfermedades neuromusculares, preparación de biblioteca genómica mediante kit flex for enrichment, captura de regiones exónicas con Illumina Exome Panel y posteriormente secuenciación tipo paired-end en Illumina.

Resultado(s): Se encontraron 2 variantes en POMT2: c.322C>T (p.Pro108Ser) de significado incierto no reportada; c.533C>A (p.Ala178Asp) de significado incierto reportada en ClinVar. El análisis in silico determinó los criterios de patogenicidad PM2, PP2 y PP3 para ambas variantes, ninguna se encontró en gnomAD ni HGMD, varios predictores computacionales concluyeron como patogénicas.

Conclusión(es): La paciente tiene fenotipo clínico y bioquímico compatible con una distrofia muscular congénita con discapacidad intelectual, las alteraciones cerebrales sugieren una distroglicanopatía y la microcefalia ha sido descrita en alteraciones en proteínas POMT. El análisis genotipo-fenotipo del caso aporta evidencia que las variantes reportadas son patogénicas.



VARIANTES NUEVAS EN *POMT2* EN NIÑA CON DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL.

Christian Florely Pérez-González, Eduardo Esparza-García, Alma Maritza Huerta Hurtado, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica.

christianfpg1@hotmail.com, eduardoesparzagenetica@gmail.com.



Palabras clave: Variantes nuevas, *POMT2*, Distroglicanopatías..

Introducción. Las distrofias musculares congénitas se caracterizan por debilidad muscular de inicio temprano dentro del primer año de vida con hipotonía congénita de severidad variable y cambios distróficos en biopsia (1). Tienen una prevalencia de 1/100,000 (2). Se han reportado más de 30 tipos distintos de distrofias musculares causadas por variantes patogénicas en por lo menos 40 genes (3). La clasificación se basa en datos clínicos, bioquímicos y genéticos (4). En el grupo de trastornos de glucosilación con alfa-distroglucano con glucosilación anómala se encuentran las alteraciones en las proteínas O-manosiltransferasa (*POMT1*, *POMT2*), relacionadas con los fenotipos síndrome Walker Warburg y distrofias musculares congénitas/cinturas con discapacidad intelectual (5).

Objetivo. Presentar variantes nuevas en el gen *POMT2* en paciente con distrofia muscular congénita con discapacidad intelectual de la UMAE pediatría del CMNO.

Presentación de caso. Niña 5 años 2 meses de edad, antecedentes familiares sin relevancia. Al nacimiento con Apgar 8/8, peso de 4090g, talla 55cm. DPM: Sostén cefálico incompleto, pinza gruesa a los 18 meses, no hay rodamiento, enviada al año y medio de edad por hipotonía congénita, retraso global en el desarrollo. A la exploración con microcefalia severa, trigonocefalia, facies miopática, endotropía, microretrognatia, hipotrofia muscular de predominio proximal e hiper movilidad distal. (Fig1. A).



Fig 1. a) Fascie miopática. Características clínicas de la paciente, b) IRM Cráneo. heterotopias nodulares parietales.

Laboratorio y Gabinete: Enero 2018; CPK 12,282. Gasometría. Alfa-glucosidasa: 5.42 nmol/mL (1.29-25.7). Julio 2018 VCN motora y sensitiva normal. Agosto 2018; CPK 10,436, CPK-MB 368. Noviembre 2019: CPK reporte de 6405.

Métodos. Extracción de sangre periférica y análisis de exoma dirigido a genes relacionados con desordenes neuromusculares, preparación de la biblioteca genómica con kit flex for enrichment, captura de regiones exónicas mediante Illumina Exome Panel y secuenciación tipo paired end en Illumina.



Resultados. Se reportaron 2 variantes en *POMT2*: Análisis *in silico* determinó los criterios de patogenicidad PM2, PP2 y PP3 para ambas variantes, ninguna se encontró en bases de datos gnomAD ni HGMD, varios predictores concluyeron son patogénicas.

Gen	Genotipo	NM 613382.5	NP 637514.2	Clasificación
<i>POMT2</i>	Heterocigoto	c.322C>T	p.Pro108Ser	Variante de significado clínico incierto
<i>POMT2</i>	heterocigoto	c.533C>A	p.Ala178Asp	Variante probablemente patogénica

Conclusión. La paciente tiene fenotipo clínico y bioquímico compatible con una distrofia muscular congénita con discapacidad intelectual, las alteraciones cerebrales sugieren distroglicanopatía y la microcefalia está descrita en alteraciones en proteínas POMT. El genotipo - fenotipo sugiere que el caso aporta evidencia que las variantes reportadas son patogénicas.

Bibliografía.

1. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy, By Russell J. Butterfield, MD, PhD, FAAN, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders, 2019.
2. Detection of variants in dystroglycanopathy associated genes through the application of targeted whole-exome sequencing analysis to a large cohort of patients with unexplained limb-girdle muscle weakness, Johnson et al. Skeletal Muscle, 2018.
3. Congenital myopathies clinical phenotypes and new diagnostic tools, Denise Cassandrini, Rosanna T, et al, 2017.
4. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies, Carsten G., Ching H. Wang, Enrico Bertini et al, and Members of the International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies, 2014.
5. Muscle-Eye-Brain Disease, Anant M., et al. J Clin Neuromuscul Dis., 2010.

GMM-01

Aciduria glutárica tipo I, presentación de un caso

Víctor Rubén de Jesús López Rodríguez, CMN 20 de Noviembre | María del Carmen Chima Galán, CMN 20 de Noviembre | Liliana García Ortiz, CMN 20 de Noviembre | Yuritzi Santillán Hernández, CMN 20 de Noviembre | lopez.rodriguez.vrj@gmail.com

Introducción: La aciduria glutárica tipo I (AG-I) es un error innato del metabolismo con prevalencia de 1 en 100,000 nacimientos, producido por deficiencia de la glutaril-CoA deshidrogenasa, alterando el catabolismo de L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano, que lleva a la acumulación de ácido glutárico, ácido 3-hidroxi-glutárico y glutarilcarnitina principalmente. La AG-I es causada por mutaciones en GCDH ocasionando un cuadro clínico caracterizado por crisis encefalopáticas que dan lugar a lesiones estriatales y trastornos del movimiento, que en la mayoría de casos son prevenibles con el tratamiento oportuno.

Objetivo(s): Presentación de caso clínico.

Material(es) y Método(s): Historia clínica genética, secuenciación NGS de GCDH, análisis de variantes (ClinVar y HGMD).

Resultado(s): Paciente masculino de 3 años 8 meses de edad, producto de primera gestación de padres no consanguíneos. Nacimiento a las 36 semanas vía abdominal por falta de progresión del trabajo de parto; peso 2895 g, talla 50 cm, Apgar 8/9. Desarrollo psicomotor adecuado hasta los 4 meses presentando episodio convulsivo, posteriormente con regresión de hitos e hipotonía central que progresa a espasticidad. Antecedente de laringomalacia, orzuelos de repetición, tos productiva crónica, alteración en patrón de evacuaciones (diarrea-estreñimiento), hiperhidrosis, múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias. EF: peso 10.8 kg (T y c.1286C>T).

Conclusión(es): Este trabajo reporta un paciente con AG-I y variantes patogénicas en GCDH no identificadas previamente en población mexicana. La presentación del caso aporta también características clínicas del padecimiento al espectro del fenotipo en esta condición. El tamiz y tratamiento oportuno mejoran considerablemente el pronóstico en estos pacientes.



ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I, PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Víctor R. de J. López-Rodríguez¹, María del Carmen Chima-Galán¹, Liliana García-Ortiz², Yuritzi Santillán-Hernández¹.
1. Servicio de Genética Médica, 2. División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.
lopez.rodriguez.vrj@gmail.com carmenchimaga@yahoo.com.mx
Palabras clave: Aciduria glutárica tipo I, GCDH, macrocefalia, crisis encefalopáticas.



INTRODUCCIÓN

La aciduria glutárica tipo I (AG-I) es un error innato del metabolismo con prevalencia de 1 caso por cada 110.000 nacimientos (1), producido por deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa, alterando el catabolismo de L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano, que lleva a la acumulación de ácido glutárico, ácido 3-hidroxiglutarico y glutarilcarnitina principalmente. La AG-I es causada por mutaciones en *GCDH* ocasionando un cuadro clínico caracterizado por crisis encefalopáticas que dan lugar a lesiones estriatales y por consiguiente trastornos del movimiento, que en la mayoría de casos son prevenibles con el tratamiento oportuno (1).

Objetivo: presentación de caso clínico.

MATERIALES Y MÉTODOS



RESUMEN CLÍNICO

- Paciente masculino de 3 años 8 meses de edad, producto de primera gestación de padres no consanguíneos. Nacimiento a las 36 semanas vía abdominal por falta de progresión del trabajo de parto; peso 2895 g, talla 50 cm, Apgar 8/9. Desarrollo psicomotor adecuado hasta los 4 meses presentando episodio convulsivo, posteriormente con regresión de hitos e hipotonía central que progresa a espasticidad.
- Antecedente de laringomalacia, orzuelos de repetición, tos productiva crónica, alteración en patrón de evacuaciones (diarrea-estreñimiento), hiperhidrosis, múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias.
- EF: peso 10.8 kg (<P₃), talla 83 cm (<P₃), perímetro cefálico 53 cm (P₉₇); dolicocefalia, pabellones auriculares de baja implantación, extremidades hipotónicas en flexión con empujamiento de manos, distonía generalizada, resto normal. (Fig. 1)
- RM cerebral: surcos y cisuras prominentes de forma generalizada predominio a nivel de cisura de Silvio bilateral con extensión temporal. Disminución de las dimensiones a nivel del globo pálido, putamen y núcleo caudado bilateral, con aumento de su intensidad de señal en T2 y FLAIR. Secuencia de difusión con presencia de restricción a nivel de núcleo caudado, globo pálido bilateral, sustancia blanca periventricular a nivel temporoparietal bilateral y esplenio del cuerpo calloso. (Fig. 2)
- Secuenciación de *GCDH*: c.1204C>T y c.1286C>T. (Tabla 1)



Figura 1. Características clínicas del probando a los 3 años. a) Macrocefalia; b) hipotrofia generalizada, espasticidad muscular en extremidades, empujamiento de manos.

Variante en gen	Variante en proteína	Tipo de variante (Patogenicidad)
c.1204C>T	p.Arg402Trp	Patogénica
c.1286C>T	p.Thr429Met	Patogénica

Tabla 1. Resultado de secuenciación por NGS de *GCDH*.

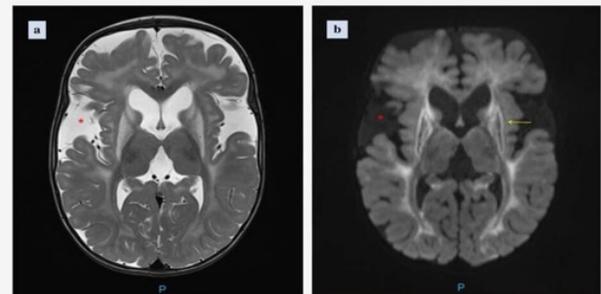


Figura 2. RM cerebral. a) secuencia T2 en adquisición transversal; b) secuencia DWI en adquisición transversal. Se observan ambas cisuras de Silvio ampliadas (*), disminución de las dimensiones del globo pálido, putamen y núcleo caudado bilateral, restricción de difusión (flecha).

DISCUSIÓN

Se presenta un caso de AG-I el cual tuvo un abordaje tardío después de presentar una crisis encefalopática y lesión estriatal, lo que condiciona su estado clínico, además ha presentado laringomalacia y orzuelos de repetición, no asociados previamente a la enfermedad. Se trata de un caso con confirmación molecular que presenta dos variantes patogénicas en *GCDH* en estado heterocigoto, reportadas principalmente en población europea (2, 3) y no en la población mexicana (4).

La AG-I es una enfermedad hereditaria con expresión variable en la que se distinguen fenotipos de acuerdo a la lesión en los ganglios basales, principal causa de morbilidad. El diagnóstico temprano presintomático es posible a través del tamizaje o sospecha clínica por datos típicos poco reconocidos, presentes desde el nacimiento como son la macrocefalia y las alteraciones estructurales específicas en SNC. El tratamiento oportuno, fundamentalmente dietético, evita la lesión estriatal hasta en un 75 % de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Este trabajo reporta un paciente con AG-I y variantes patogénicas en *GCDH* no identificadas previamente en población mexicana. La presentación del caso aporta también características clínicas del padecimiento al espectro del fenotipo en esta condición. El tamizaje y tratamiento oportuno mejoran considerablemente el pronóstico en estos pacientes.

Bibliografía:

- Boy N, et al. *J Inherit Metab Dis. Guidelines*. 2016.
- Georgiou T, et al. *Clinical Biochemistry*. 2014; 46: 1300-1305.
- Zachocke J, et al. *J Med Genet*. 2000; 37: 177-181.
- Campos-García FJ, et al. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2019; 21: 100533.

GMM-02 Análisis de variantes en genes asociados con el metabolismo óseo en pacientes mexicanos con la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Blanca Lucía Cruz Ortiz, Instituto Politécnico Nacional | Elba Reyes Maldonado, Instituto Politécnico Nacional | Edgar Hernández Zamora, Instituto Nacional de Rehabilitación | Leonora Casas Ávila, Instituto Nacional de Rehabilitación | lucy_cruz7@hotmail.com

Introducción: La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) padecimiento que afecta la cabeza femoral de la epífisis en población pediátrica. Con prevalencia entre 0.4/100000 a 29/100000 niños <15 años con pico de incidencia de 4 a 8 años. Es de origen multifactorial, y se han propuesto hipótesis genéticas para explicarla. Variantes de nucleótido único (SNVs) en genes involucrados en el metabolismo óseo TNFRSF11A, TNFRSF11 y TNFRSF11B y de citosinas proinflamatorias IL6 se han propuesto como candidatos asociados con ELCP.

Objetivo(s): Determinar las asociaciones de SNVs en los genes TNFRSF11A (A>G rs3018362), TNFRSF11 (G>A rs12585014), TNFRSF11B (C>G rs2073618), IL-6 -174 (G>C rs1800795) e IL-6 -572 (G>C rs1800796), con ELCP en pacientes mexicanos.

Material(es) y Método(s): Estudio de casos (n= 23) y controles (n=46). El DNA genómico se genotipificó por PCR tiempo real (sondas TaqMan). Las variables se expresan como media \pm desviación estándar o como porcentaje. Las frecuencias se compararon por prueba de chi-cuadrada; el equilibrio Hardy-Weinberg y la razón de momios (OR, IC del 95%) con el programa PAST 4.03 y la asociación de genotipos con los modelos de herencia, con el programa SNPStats. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultado(s): Los casos con ELCP tuvieron una edad promedio 16.87 ± 11.31 años, peso 46.21 ± 15.02 Kg, talla 1.49 ± 0.23 m e IMC 20.23 ± 2.84 Kg/m². Los SNVs TNFRSF11A rs3018362, TNFRSF11 rs12585014, TNFRSF11B rs2073618, IL-6 rs1800795 y rs1800796, estuvieron en equilibrio H-W. El genotipo G/C del IL6 rs1800795 se asoció con mayor riesgo ($p < 0.05$; OR 2.05, IC 95% [0.642-6.58]). Al ajustar los datos por edad e IMC, los genotipos G/C-C/C se asocian con riesgo alto con el modelo dominante ($p = 0.033$; OR 3.83, IC 95% [1.08-13.61]).

Conclusión(es): Las variantes en el gen IL6, se asocian con la ELCP. Los portadores de al menos un alelo C (G/C y C/C) del rs1800795, tienen casi 4 veces más riesgo de ELCP.



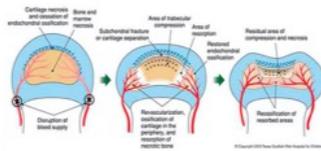
ANÁLISIS DE VARIANTES ASOCIADOS CON EL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE LEGG-CALVÉ-PERTHES

Blanca Lucía Cruz-Ortiz^{1, 2}, Elba Reyes-Maldonado¹, Edgar Hernández-Zamora², Leonora Casas-Ávila².
¹Laboratorio de Hematopatología, Departamento de Morfología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.
²Lab. Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra" (INR-LGII).



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) es un padecimiento complejo que afecta la epífisis de la cabeza femoral en población pediátrica¹. Con prevalencia entre 0.4/100000 a 23/100000 niños menores de 15 años con un pico de incidencia en niños de 4 a 8 años. Tiene origen multifactorial y se han propuesto hipótesis mecánicas, genéticas y sistémicas para explicarla². Variantes en algunos genes involucrados en el metabolismo óseo, como TNFRSF11A, TNFRSF11 y TNFRSF11B, de citocinas pro-inflamatorias como IL6 se han propuesto como candidatos asociados con la ELCP.



OBJETIVO GENERAL

Determinar las asociaciones de SNV's en los genes TNFRSF11A (A>G rs3018362), TNFRSF11 (G>A rs12585014), TNFRSF11B (C>G rs2073618), IL-6 -174 (G>C rs1800795) e IL-6 -572 (G>C rs1800795), con ELCP en pacientes mexicanos.

METODOLOGIA

Estudio de casos (n= 23) y controles (n=46). El DNA de las muestras se genotipificó por PCR tiempo real con sondas TaqMan. Las variables se expresan como media ± desviación estándar o como porcentaje. Las frecuencias se compararon por prueba de chi-cuadrada; el equilibrio Hardy-Weinberg y la razón de momios (OR, IC del 95%) con el programa PAST 4.03 y la asociación de genotipos en los modelos de herencia, con el programa SNPStats. Un valor de p<0.05 se consideró significativo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los casos con ELCP tuvieron una edad promedio 16.87±11.31 años, peso 46.21±15.02 Kg, talla 1.49±0.23 m e IMC 20.23±2.84 Kg/m² como se muestra en la tabla 1. Los SNVs (rs3018362, rs12585014, rs2073618, rs1800795 y rs1800796) estuvieron en equilibrio H-W. El genotipo G/C del IL6 rs1800795 se asoció con mayor riesgo de ELCP (p<0.05; OR 2.05, IC 95% [0.642-6.58]) (tabla 2). En la tabla 3 se muestra la asociación en los modelos de herencia y se confirma que el SNV IL6 rs1800795 permanece asociado, al ajustar los datos por IMC. Los portadores de los genotipos G/C-C/C tienen casi 4 veces más riesgo de ELCP en el modelo dominante (p=0.033; OR 3.83, IC 95% [1.08-13.61]), estos resultados concuerdan con lo reportado para niños iraníes en 2019 (OR 3.554; 95% IC 0.1578-8.004; p=0.002)³, y se contraponen con lo reportado para niños de Serbia⁴.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

VARIABLES (media ± desviación estándar)	CASOS (n=23)	CONTROLES (n=46)	p-valor
GENERO	H 21 (91.3%) M 2 (8.7%)	H 42 (91.3%) M 4 (8.7%)	
EDAD (± DE)	16.87 (±11.31)	16.37 (±11.04)	0.732
PESO (Kg ± DE)	46.21 (±15.02)	53.83 (±24.06)	0.495
TALLA (m ± DE)	1.49 (±0.23)	1.49 (±0.24)	0.730
IMC (± DE)	20.23 (±2.84)	22.92 (±6.08)	0.088

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas de los SNV's de estudio con y sin ELCP

	Casos n=23 (%)	CONTROLES n=46 (%)	OR	IC 95%	X ²	P
TNFRSF11A						
Genotipo	G/A	10 (15)	Ref.			
	A/A	13 (41)	0.736	(0.210-2.478)		
Alélica	A/A	11 (24)	1.454	(0.418-5.051)	1.13	0.565
TNFRSF11						
Genotipo	G	11 (51)	Ref.			
	A	21 (50)	1.240	(0.612-2.528)		
Alélica	A/A	10 (41)	1.306	(0.456-3.741)	1.528	0.405
TNFRSF11B						
Genotipo	C/C	17 (41)	Ref.			
	A/A	21 (48)	2.66	(0.802-8.82)		
Alélica	A/A	4 (37)	2.17	(0.440-10.49)	2.674	0.262
IL-6 rs1800795						
Genotipo	G/G	14 (60.9%)	Ref.			
	G/C	7 (30.4%)	2.055	(0.642-6.58)		
	C/C	2 (8.7%)	NA		24.5	p<0.05
Alélica	C	11 (48)	2.89	(1.104-7.611)		
IL-6 rs1800796						
Genotipo	G/G	10 (43)	Ref.			
	G/C	12 (52)	0.692	(0.241-1.984)		
	C/C	1 (4)	0.3	(0.03-2.960)	3.6	p<0.05
Alélica	C	12 (70)	0.68	(0.110-4.485)		

Tabla 3. Modelos de asociación de la variable del gen IL-6 rs1800795 con y sin ELCP

	Casos n=23 (%)	Controles n=46 (%)	OR	IC 95%	p
Co-dominante					
G/G	14 (60.9%)	37 (80.4%)	1.0		
G/C	7 (30.4%)	9 (19.6%)	3.00	(0.81-11.13)	0.036
C/C	2 (8.7%)	0 (0%)	NA	(0.00-NA)	
Dominante					
G/G	14 (60.9%)	37 (80.4%)	1.0		
G/C/C	9 (39.1%)	9 (19.6%)	3.8	(1.08-13.54)	0.033
Recesivo					
G/G-G/C	21 (91.3%)	46 (100%)	1.00		
C/C	2 (8.7%)	0 (0%)	NA	(0.00-NA)	0.049

CONCLUSIONES

La ELCP es una enfermedad compleja que afecta la epífisis de la cabeza femoral en población pediátrica, de etiología multifactorial en el que factores genéticos podrían estar asociados con el riesgo de padecer la enfermedad. En este estudio se buscaron asociaciones entre variantes en los genes TNFRSF11A, TNFRSF11, TNFRSF11B e IL-6. El rs1800795 en el gen IL6, se asocia con alto riesgo de ELCP. Los portadores de al menos un alelo C (G/C y C/C) del rs1800795, tienen casi 4 veces más riesgo. Es necesario analizar más variantes en éste y otros genes para profundizar en el conocimiento de los factores genéticos asociados con esta patología y para encontrar marcadores genéticos que pudieran ser indicativos de riesgo en la población mexicana.

REFERENCIAS

- Pavone, V., Chisari, E., Vesio, A., Lizzio, C., Sessa, G., & Testa, G. (2019). Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. *World journal of orthopedics*, 10(3), 145.
- Azaripa, M. R., Ghilan, M. M., Sobhan, M. R., Mahdinezhad-Yazdi, M., Aghil, K., Ahrar, H., & Heamatzadeh, H. (2019). Association of eNOS 27-Ap VNTR, 894G> T and 765T> C polymorphisms with susceptibility to Legg-Calvé-Perthes Disease in Iranian children. *Journal of orthopaedics*, 16(2), 137-140.
- Akbarian-Bafghi MJ, Dastghaib SA, Merovali-Sharifabad M, Sobhan MR, Moghimi M, Mahdinezhad-Yazdi M, Lookzadeh MH, Khajehnoori S, Heamatzadeh H. Association of IL-6 -174G> C and -572G> C polymorphisms with Risk of Legg-Calvé-Perthes Disease in Iranian Children. *Pediatr Pediatr Pathol*. 2019 Nov 22;1-8. doi: 10.1080/15513815.2019.1693671.
- Sizemir, S., Spasovski, V., Spasovski, D., Zivkovic, Z., Matanovic, D., Biscacovic, Z., & Parlovic, S. (2014). Association of gene variants in TNFR4 and IL-6 genes with Perthes disease. *ip Arh Celak Lek*, 142 (7-8), 450-456.

Análisis del número de copias del DNA mitocondrial y longitud de GMM-03 telómeros como marcadores de envejecimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson

Alberto Ortega Vázquez, Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X. | Marco Adrián Rivera Calderón, Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X; Departamento de Neurogenética, INNNMVS. | Isabel Ávila Gutiérrez, Departamento de Neurogenética, INNNMVS. | Laura Adalid Peralta, Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del IIB. UNAM, | Jaqueline Leyva Hernández, Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del IIB. UNAM, | David J. Dávila Ortiz de Montellano, Departamento de Neurogenética, INNNMVS. | Marisol López López, Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X. | Nancy Monroy Jaramillo, Departamento de Neurogenética, INNNMVS. | betoov@yahoo.com.mx

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno del movimiento más frecuente, afecta 1% de la población ≥ 55 años y 3% de ≥ 75 años. El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para su presentación. La disfunción mitocondrial tiene una participación importante en la etiología de la EP (deficiencias del complejo-I de la cadena respiratoria, daño oxidativo); relacionada con el envejecimiento. La longitud de los telómeros (LT) y la depleción del número de copias de mtDNA (CNV-mtDNA) son marcadores de envejecimiento biológico. Sin embargo, los datos de LT en EP son controversiales y algunos estudios demuestran que los niveles más altos de CNV-mtDNA se asocian con una menor incidencia de trastornos neurodegenerativos como la EP.

Objetivo(s): Analizar LT y CNV-mtDNA en pacientes con EP esporádica vs. controles pareados, como posible marcador de envejecimiento.

Material(es) y Método(s): Es un estudio longitudinal de tres tiempos, pacientes sin tratamiento (T0), y a 1 y 2 años con tratamiento (T1 y T2, respectivamente). Siguiendo las consideraciones éticas, se incluyeron 30 pacientes y 30 voluntarios sanos (protocolo_INNN_38/19). Se realizó una cuantificación relativa de LT (repetido telomérico vs. B2M) y CNV-mtDNA (ND3 vs. TH) mediante qPCR.

Resultado(s): Se confirmó correlación negativa de LT y CNV-mtDNA con la edad en pacientes y controles. Identificamos menor LT en pacientes vs. controles a T1 (0.91 ± 0.28 vs. 1.10 ± 0.17 , $p=0.03$), y una mayor erosión de LT en EP a T2 (0.59 ± 0.27 vs. 1.09 ± 0.18 , $p=0.0007$), sin diferencias a T0. En contraste, observamos aumento en CNV-mtDNA en pacientes vs. controles en T1 (3.99 ± 1.20 vs. 1.00 ± 0.87 , $p=0.007$).

Conclusión(es): La erosión acelerada de TL en EP podría explicarse por daño oxidativo y estrés. El aumento en CNV-mtDNA en pacientes vs. controles en T1 podría ser un probable mecanismo de compensación. La medición de estos marcadores sirve como herramienta para predecir evolución y pronóstico para pacientes con EP.



Análisis del número de copias del DNA mitocondrial y longitud de telómeros como marcadores de envejecimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson



Alberto Ortega Vázquez¹, Marco A. Rivera Calderón^{1,2}, Isabel Ávila Gutiérrez², Laura Adalid Peralta³, Jaqueline Leyva Hernández,³ David J. Dávila Ortiz de Montellano,² Marisol López López¹, Nancy Monroy Jaramillo.²

¹Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. ²Departamento de Neurogenética, INNNMVS. ³Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM en el INNNMVS.

Introducción.

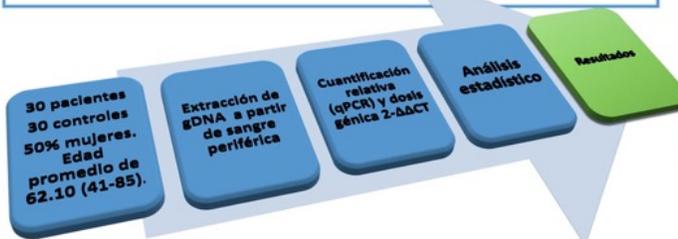
La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno del movimiento más frecuente, afecta 1% de la población ≥ 55 años y 3% de aquellos ≥ 75 años, por ello, el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para su presentación. La disfunción mitocondrial (mt) tiene una participación importante en la etiología de la EP (deficiencias del complejo-I de la cadena respiratoria, daño oxidativo); relacionada a su vez con el envejecimiento. La longitud de los telómeros (LT) y la depleción del número de copias de mtDNA (CNV-mtDNA) son marcadores de envejecimiento biológico. Sin embargo, los datos de LT en EP son controversiales y algunos estudios demuestran que los niveles más altos de CNV-mtDNA se asocian con una menor incidencia de trastornos neurodegenerativos como la EP.

Objetivo.

Analizar LT y CNV-mtDNA en pacientes con EP esporádica vs. controles pareados, como posible marcador de envejecimiento.

Sujetos y métodos.

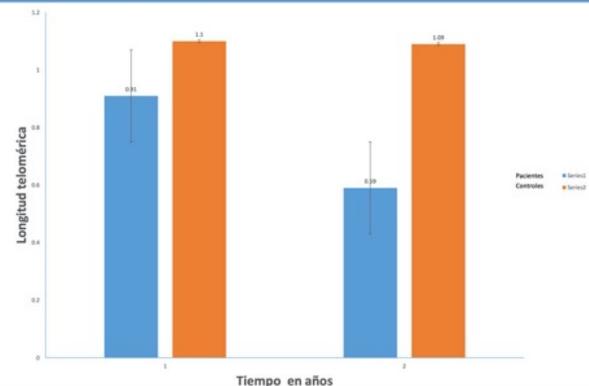
- ✓ Protocolo INNNMVS 38/19.
- ✓ Firma CCI.
- ✓ Es un estudio longitudinal de tres tiempos.
- ✓ Pacientes sin tratamiento (T0), y a 1 y 2 años con tratamiento (T1 y T2, respectivamente).
- ✓ Se incluyeron 30 pacientes y 30 voluntarios sanos.
- ✓ Se realizó una cuantificación relativa de:
 - LT (repetido telomérico vs. *B2M*) y
 - CNV-mtDNA (*ND3* vs. *TH*) mediante qPCR.



Resultados.

Se confirmó correlación negativa de LT y CNV-mtDNA con edad en pacientes y controles. Identificamos menor LT en pacientes vs. controles a T1 (0.91 ± 0.28 vs. 1.10 ± 0.17 , $p=0.03$), y una mayor erosión de LT en EP a T2 (0.59 ± 0.27 vs. 1.09 ± 0.18 , $p=0.0007$) (Gráfica 1), sin diferencias a T0. En contraste, observamos aumento en CNV-mtDNA en pacientes vs. controles en T1 (3.99 ± 1.20 vs. 1.00 ± 0.87 , $p=0.007$).

Gráfica 1. Longitud telomérica en pacientes con EP esporádica vs. controles pareados.



Discusión.

La erosión acelerada de TL en EP podría explicarse por daño oxidativo y estrés. Deberá evaluarse su relación con las características clínicas. El aumento en CNV-mtDNA en pacientes vs. controles en T1 podría ser un probable mecanismo de compensación.

Conclusiones.

La medición de estos marcadores sirve como herramienta de apoyo para predecir evolución y pronóstico para pacientes con EP.

Agradecimientos.

Proyecto financiado por PRODEP al NPTC (UAM-PTC-692) y por UAM-Xochimilco

GMM-04 Asociación de polimorfismos génicos con osteoporosis y fractura de cadera y su interacción con diabetes en mujeres mexicanas

Leonora Casas Avila, Instituto Nacional de Rehabilitación, LGII. Medicina Genómica | Valeria Ponce de León Suárez, Instituto Nacional de Rehabilitación, LGII. Medicina Genómica. *Contribuyeron equitativamente. | Blanca Barredo Prieto, Instituto Nacional de Rehabilitación, LGII. Medicina Genómica. | Gabriela Suástegui Nava, Instituto Nacional de Rehabilitación, LGII. Clínica de osteoporosis | Margarita Valdés Flores, Instituto Nacional de Rehabilitación, LGII. Medicina Genómica. | lcasasa@gmail.com

Introducción: La osteoporosis es un padecimiento multigénico y multifactorial. El 16% de las mujeres mexicanas mayores de 50 años tienen osteoporosis en cadera y una de cada 12 sufrirá una fractura de cadera. Existen más de 150 genes, algunos de ellos involucrados en el metabolismo óseo, que contienen SNPs asociados con osteoporosis.

Objetivo(s): El objetivo de este estudio fue determinar si existe asociación de 12 SNPs en los genes CYP19, IL6, IL6R, IL1B, RANKL y RANK con fractura de cadera y con osteoporosis, y evaluar su interacción con algunas comorbilidades en mujeres mexicanas perimenopáusicas.

Material(es) y Método(s): Se exploraron 215 con fractura de cadera (Fx), 185 con osteoporosis en cadera (OP) y 210 controles (C); se genotificaron por RT-PCR con sondas TaqMan. Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas y se compararon con Chi2 y se calculó la OR. Para la asociación de genotipos e interacción de comorbilidades, se utilizó SNPStats. $p < 0.05$ se consideró significativa.

Resultado(s): La edad (años) de las participantes fue de 75 (Fx), 69.8 (OP) y 57.73 (C). El IMC (Kg/m²) promedio fue de 25.18 (Fx), 25.10 (OP) y 28.7 (C). Los polimorfismos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. El genotipo C/A del IL6R rs2228145 y el A/G del RANK rs3018362, se asociaron con alto riesgo de fractura en mujeres diabéticas ($p = 0.021$, OR 4.19 [IC 1.20-14.68] y $p = 0.027$, OR 5.56 [IC 1.62-19.10], respectivamente). El genotipo A/G del RANK rs3018362, se asoció con riesgo elevado de osteoporosis ($p = 0.019$, OR 2.62 [IC 1.31-5.22]), sin tomar en cuenta las comorbilidades. El resto de los polimorfismos no se asociaron. Artritis e hipertensión no mostraron interacción en ningún grupo.

Conclusión(es): Los polimorfismos en los genes IL6R y RANK, se asocian con alto riesgo de fractura y osteoporosis en mujeres mexicanas. Se debe tomar en cuenta la contribución de las comorbilidades, como la diabetes, al aumento del riesgo en los estudios de asociación.



Asociación de polimorfismos génicos con osteoporosis y fractura de cadera y su interacción con diabetes en mujeres mexicanas.



Leonora Casas-Avila^{1*}, Valeria Ponce de León-Suárez^{1*}, Blanca Barredo-Prieto¹, Gabriela Suástegui-Nava², Margarita Valdés-Flores¹.

¹Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación-LGII, México. ^{*}Ambas autoras contribuyeron equitativamente en este estudio. e-mail: lcasasa@gmail.com. ²Clínica de osteoporosis, Instituto Nacional de Rehabilitación-LGII, México.

Antecedentes: La reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y la alteración de la microarquitectura del hueso, son las principales características de la osteoporosis (OP) causantes de la predisposición a las fracturas (Fx). El 16% de las mujeres mexicanas mayores de 50 años tienen osteoporosis en cadera y una de cada 12, sufrirá una fractura de cadera¹.



Hay más de 150 genes que contienen SNPs asociados con osteoporosis y que pueden usarse como marcadores de riesgo en las poblaciones. Por otra parte, comorbilidades como obesidad, diabetes y artritis, entre otras, son también factores importantes asociados con la osteoporosis que deben tomarse en cuenta en el estudio de este padecimiento y de su principal consecuencia, las fracturas por fragilidad².

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tiene alta prevalencia a nivel mundial. Se atribuye a defectos en la secreción de insulina y a la resistencia a esta hormona, pero también contribuyen factores genéticos y ambientales para su aparición, entre los que figuran el envejecimiento y el estilo de vida.

La prevalencia tanto de la DMT2, como de la OP, se incrementa dramáticamente con la edad y ambas condiciones coexisten frecuentemente en adultos mayores.

Está bien documentado el aumento del riesgo de fracturas en pacientes diabéticas. Sin embargo, se ha reportado que presentan una DMO normal o incluso incrementada, a pesar de que es la baja DMO lo que se asocia con alto riesgo de Fx.

En el grupo con Fx de cadera, no se encontraron asociaciones directamente con Fx. Sin embargo, cuando se analizó la interacción con comorbilidades, encontramos que las mujeres diabéticas portadoras del genotipo C/A del IL6R rs2228145, tuvieron un riesgo 4 veces mayor de Fx que las no diabéticas (p= 0.021, tabla 3). El genotipo CC de este polimorfismo se ha visto asociado con alta DMO en columnas en españolas, asociado con un alto IMC y riesgo de diabetes tipo 1 en inglesas pero no con diabetes tipo 2 en norteamericanas^{4,5}.

Por lo que respecta al polimorfismo RANK rs3018362, las mujeres diabéticas portadoras del genotipo A/G, tienen 5 veces más riesgo de fractura que las no diabéticas (p=0.027, tabla 3). En un estudio anterior, este mismo polimorfismo no mostró asociación con Fx de cadera en mujeres mexicanas, sin embargo, no se buscó interacción con comorbilidades⁶.

El resto de los polimorfismos no se asociaron en ninguno de los grupos. Las comorbilidades artritis e hipertensión, no mostraron interacción con los polimorfismos en el riesgo de OP o de Fx.

Tabla 1. Factores demográficos y comorbilidades de los grupos de estudio

Variables (media ± DS)	Fx cad (n=215)	p	OP cad (n=185)	Controles (n=210)	p
Edad (años)	75.05 ± 10.7	<0.05	69.84 ± 9.79	57.73 ± 8.44	<0.05
IMC (kg/m ²)	25.18 ± 4.79	<0.05	25.10 ± 3.92	28.7 ± 4.05	<0.05
Edad de menarca (años)	13.25 ± 1.64	<0.05	13.33 ± 1.57	12.76 ± 1.52	<0.05
Edad de menopausia (años)	46.63 ± 1.64	0.3621	45.91 ± 6.53	47.19 ± 16.25	0.0469
Número de partos	4.52 ± 3.68	<0.05	3.82 ± 3.33	2.6 ± 1.71	<0.05
Artritis	5.73%	0.0419	14.13%	6.22%	0.0088
Hipertensión	48.6%	<0.05	41.3%	22.5%	<0.05
Diabetes	28.44%	<0.05	16.85%	10.14%	0.0513
Años desde la menopausia	28.63 ± 12.02	<0.05	23.64 ± 11.15	11.21 ± 9.42	<0.05

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y asociación con osteoporosis y fractura de cadera.

SNP	OP	C	OR (IC 95%) ^a	p ^a	Fx	OR (IC 95%) ^a	p ^a
RANK rs3018362							
Modelo Genotipo	n (%)	n (%)			n (%)		
Codominante							
G/G	36 (20.1)	58 (32)	1		46 (28.9)	1	
A/G	104 (58.1)	90 (49.7)	2.62 (1.31-5.22)	0.019	76 (47.8)	1.35 (0.66-2.77)	0.44
A/A	39 (21.8)	33 (18.2)	2.29 (0.96-5.19)		37 (23.3)	1.80 (0.72-4.56)	
Dominante							
G/G	36 (20.1)	58 (32)	1		46 (28.9)	1	0.27
A/G-A/A	143 (79.9)	123 (68)	2.51 (1.29-4.86)	0.0055	113 (71.1)	1.46 (0.74-2.89)	
Recesivo							
G/G-A/G	140 (78.2)	148 (81.6)	1		122 (76.7)	1	
A/A	39 (21.8)	33 (18.2)	1.34 (0.57-2.27)	0.71	37 (23.3)	1.5 (0.68-3.32)	0.32

OP= osteoporosis, Fx= Fractura de cadera, C= controles.

^a Ajustados por edad, índice de masa corporal, número de partos y años de menopausia.

Tabla 3. Asociación con fractura de cadera e interacción con la comorbilidad diabetes.

SNP y genotipo	Control (n)	Fractura (n)	OR (IC 95%)	Control (n)	Fractura (n)	OR (IC 95%)	p
IL6R rs2228145							
C/C	43	36	1	2	12	1	
C/A	89	49	0.94 (0.41-2.15)	11	27	14.52 (1.49-141.37)	0.021
A/A	28	28	1.33 (0.49-3.65)	8	7	4.19 (1.20-14.68)	
RANK rs3018362							
G/G	49	32	1	9	14	0.79 (0.22-2.85)	
A/G	79	52	0.85 (0.37-1.92)	11	24	5.56 (1.62-19.10)	0.027
A/A	32	29	1.19 (0.44-3.18)	1	8	23.28 (0.83-656.49)	

Nota: Valor de p estadísticamente significativo (p<0.05).

Metodología:



- N= 610 mujeres mexicanas perimenopáusicas: 215 con fractura de cadera (Fx), 185 con osteoporosis en cadera (OP) y 210 controles (C). Consentimiento informado.
- Se obtuvo DNA de células sanguíneas con kit Puregene (Qiagen) y se genotificaron por PCR tiempo real (Step One, Applied Biosystems).
- SNPs: CYP19-rs700518, CYP19-rs1062033, CYP19-rs4775936, CYP19-rs767199, CYP19-rs17523880, IL6-rs1800795, IL6-rs1800796, IL6R-rs4845617, IL6R-rs2228145, IL1B-rs16944, RANK-rs3018362, RANKL-rs12585014.

- Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas y se compararon con Chi² y se calculó la OR. Para la asociación de genotipos e interacción de comorbilidades se utilizó el programa SNPstats. Un valor de p<0.05 se consideró significativa.

Resultados: Todas las variables presentaron diferencias significativas en uno o ambos grupos (tabla 1). Los polimorfismos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. En las mujeres portadoras del genotipo A/G del RANK rs3018362, el riesgo de padecer OP de cadera se eleva a más del doble (p= 0.0055; tabla 2). Nuestros datos apoyan un estudio previo realizado con mujeres mexicanas, en el que este mismo genotipo se asoció con riesgo elevado de OP de columna lumbar³. No hubo interacción con DMT2 en el grupo con osteoporosis.

Conclusiones:

- Los polimorfismos en los genes IL6R y RANK, se asocian con alto riesgo de fractura de cadera y osteoporosis de cadera, en mujeres mexicanas.
- La asociación de los polimorfismos génicos debe corroborarse en distintas regiones anatómicas (cadera, radio distal, columna) y condiciones óseas (osteoporosis, fracturas).
- Es muy importante analizar la contribución que las comorbilidades como la diabetes, tienen en el riesgo de ser portador de un determinado polimorfismo.

Referencias: 1. Acosta AD, et al. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76:261-266; 2. Tarantino, U., et al. *J Orthop Traumatol* 2017; 18:3-36; 3. Casas-Avila L, et al. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35:981-984; 4. Bustamante M, et al. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:677-684; 5. Lu Q, et al. *Diabetes* 2007; 56:3075-3081; 6. Casas-Avila L, et al. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34:1031-1034.

GMM-05 Detección de la microdelección 22q11.2 por FISH en pacientes con cardiopatías congénitas aparentemente no sindrómicas

Gerardo Emmanuel Fabián Morales, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | María Eduwiges Velázquez Rivera, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Lucina Bobadilla Morales, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Alfredo Corona Rivera, Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Jorge Román Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | fgerardo34@gmail.com

Introducción: La mayoría de recién nacidos (RN) con cardiopatías congénitas (CC) presentan CC aparentemente no sindrómicas (CCANS), cuya etiología es principalmente multifactorial. La microdelección 22q11.2 (del22q11.2) se ha encontrado en porcentajes variables entre los pacientes con CCANS, siendo escasos los estudios en México.

Objetivo(s): Determinar la frecuencia de del22q11.2 por FISH en pacientes del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM).

Material(es) y Método(s): Estudio transversal descriptivo en pacientes con CC comprobada por ecocardiografía atendidos en el HCG JIM durante el 2018-2020. Los pacientes fueron valorados para identificar a aquellos con CCANS, a quienes previo consentimiento informado, se les realizó FISH de células de mucosa oral o de cromosomas metafásicos. Para la detección de la del22q11.2 se utilizó la sonda dual DiGeorge/VCFS TUPLE1 and 22q13.3 Deletion Syndrome Probe Combination (Cytocell, Cambridge, UK). No se incluyeron pacientes con CC asociadas a malformaciones múltiples, sindrómicas, ni con defectos cardíacos fisiológicos o transitorios. Para identificar los tipos de CC asociadas a la del22q11.2, se calcularon los odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultado(s): El estudio de FISH identificó la del22q11.2 en 9/94 (9.6%) de los pacientes con CCANS, ocho de los cuales fueron RN. Por tipo, 5/9 presentaron comunicación interventricular con atresia/estenosis pulmonar (EAP), 3/9 (33%) tetralogía de Fallot (TF), 2/9 (22%) tronco arterioso persistente (TAP) y 1/9 (11%) doble salida del ventrículo derecho. La del22q11.2 se asoció a la presencia de TAP (OR= 11.8, IC 95%: 1.4-97.4), TF (OR= 8.0, IC 95%: 1.5-41.8) y EAP (OR= 25.0; IC 95%: 1.9-317.1) y a cualquier cardiopatía conotruncal (CCT) (OR= 25.8, IC 95%: 1.4-457.1).

Conclusión(es): Un RN con CCANS tipo CCT debe motivar realizar un estudio de FISH y la búsqueda de otras manifestaciones del síndrome de del22q11.2, ya que varias pueden no ser muy evidentes al nacimiento.



Detección de la microdelección 22q11.2 por FISH en pacientes con cardiopatías aparentemente no sindrómicas

Fabián Morales Gerardo Emmanuel¹, Velázquez-Rivera María Eduwiges², Peña-Padilla Christian¹, Bobadilla Morales Lucina^{2,3}, Corona-Rivera Alfredo^{2,3}, Corona-Rivera Jorge Román^{1,3}.

¹Servicio de Genética y ²Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; ³Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara



Introducción

La mayoría de recién nacidos (RN) con cardiopatías congénitas (CC) presentan CC aparentemente no sindrómicas (CCANS), cuya etiología es principalmente multifactorial. La microdelección 22q11.2 (del22q11.2) se ha encontrado en porcentajes variables entre los pacientes con CCANS, siendo escasos los estudios en México.

Objetivos

Determinar la frecuencia de del22q11.2 por FISH en pacientes del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM).

Material y métodos

Estudio transversal descriptivo en pacientes con CC comprobada por ecocardiografía atendidos en el HCG JIM durante el 2018-2020. Los pacientes fueron valorados para identificar a aquellos con CCANS, a quienes previo consentimiento informado, se les realizó FISH de células de mucosa oral o de cromosomas metafásicos. Para la detección de la del22q11.2 se utilizó la sonda dual DiGeorge/VCFs TUPLE1 and 22q13.3 Deletion Syndrome Probe Combination (Cytocell, Cambridge, UK). No se incluyeron pacientes con CC asociadas a malformaciones múltiples, sindrómicas, ni con defectos cardíacos fisiológicos o transitorios. Para identificar los tipos de CC asociadas a la del22q11.2, se calcularon los odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

El estudio de FISH (Fig. 1b), identificó la del22q11.2 en 9/94(9.6%) de los pacientes con CCANS (Fig. 1a), ocho de los cuales fueron RN. Por tipo, predominaron la comunicación interventricular con atresia/estenosis pulmonar (EAP), tetralogía de Fallot (TF), tronco arterioso persistente (TAP) y la doble salida del ventrículo derecho (Tabla 1). La del22q11.2 se asoció a la presencia de TAP (OR= 11.8, IC 95%: 1.4-97.4), TF (OR= 8.0, IC 95%: 1.5-41.8) y EAP (OR= 25.0; IC 95%: 1.9-317.1) y a cualquier cardiopatía conotruncal (CCT) (OR= 25.8, IC 95%: 1.4-457.1) (Fig. 1c). La presencia de cardiopatía simple se asoció a odds protectores para la delección (Fig 1d). La presencia de otras manifestaciones no cardiológicas se presenta en la Tabla 2.

Tabla 1. Frecuencia delección 22q11.2 por tipo de cardiopatía congénita.

Variables	Sin delección 22q11.2 n=85 (%)	Con delección 22q11.2 n=9 (%)	p*	OR (IC 95%)
I. Cámaras cardíacas y sus conexiones	24 (28)	3 (33)	0.507	1.3 (0.3-5.5)
Tronco arterioso persistente	2 (2)	2 (22)	0.45	11.8 (1.49-97.4)
Doble emergencia ventrículo derecho	14 (16)	1 (11)	0.561	0.6 (0.1-5.5)
II. Tabiques cardíacos	59 (69.47)	9 (100)	0.046	1.1 (0.0-1.3)
Defecto tabique ventricular	38 (44.70)	6 (66.66)	0.183	2.5 (0.6-10.5)
Defecto tabique auricular	23 (27.05)	2 (22.22)	0.554	0.8 (0.1-3.9)
III. Válvula pulmonar y tricúspide	21 (24.7)	4 (44.44)	0.187	2.4 (0.6-9.9)
Atresia pulmonar	5 (5.88)	2 (22.22)	0.133	4.6 (0.7-28.0)
Estenosis pulmonar	14 (16.47)	3 (33.33)	0.476	1.4 (0.3-7.7)
VI. Grandes arterias	11 (12.9)	1 (11.1)	0.678	0.8 (0.1-7.4)
Estenosis/atresia pulmonar	1 (1.17)	2 (22.22)	0.023	25.0 (1.9-317.1)



Figura 3. Hallazgos clínicos en pacientes con delección 22q11.2.

Conclusiones

Nuestros hallazgos son similares a otros estudios (Tabla 3). Un RN con CCANS tipo CCT debe motivar realizar un estudio de FISH y la búsqueda de otras manifestaciones del síndrome de del22q11.2, ya que varias pueden no ser muy evidentes al nacimiento.

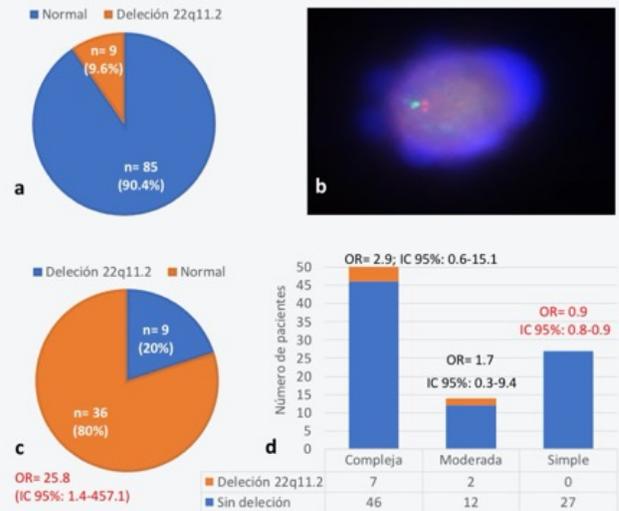


Figura 1. Detección microdelección 22q11.2 por FISH en pacientes con cardiopatías congénitas (a). Resultado nuc ish del(22)(q11.2q11.2)(DS22S75) en uno de los pacientes (b). Detección de la delección 22q11.2 en los 45 pacientes que presentaron cardiopatía conotruncal (c) y por severidad de la cardiopatía. OR= odds ratio; IC= intervalos de confianza.

Tabla 2. Otros hallazgos clínicos y laboratoriales en los pacientes con delección 22q11.2.

Manifestaciones	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Dismorfia facial característica	+	-	-	-	+	+	+	+	+
Anomalías palatales	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Voz hipernasal	-	-	NA	-	-	-	+	-	-
Hipocalcemia	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Infecciones de repetición	-	-	NA	-	+	+	-	+	+
Hipoplasia de timo	-	+	-	-	-	+	+	+	+
Problemas de aprendizaje	NA	NA	NA	NA	+	NA	+	+	NA
Problemas de conducta	NA	NA	NA	NA	+	NA	+	+	NA

+, presente, -, ausente, en blanco, sin datos, NA, no aplica.

Tabla 3. Comparación de nuestros hallazgos con estudios de tamaño de muestra similar.

Autor (año)	n	Delección n (%)	Cardiopatías más comunes n (%)
Presente estudio	94	9 (9.6%)	TOF(33.3%), TAP (22.2%), EAP (22.2%)
Voigt et al. (2002)	81	2 (2.46%)	TOF (100%)
Giray et al. (2003)	21	3 (14.2%)	DSV/EAP (66%), TGV (33%)
Mc Elhinney et al. (2003)	125	12 (10%)	AAA/RAPC(83%), RAAA (67%), AAD (58%)
Gawde et al. (2006)	105	6 (5.71%)	DSV (50%), DSA (33%), TOF (16%)
Gioli-Pereira et al. (2008)	123	8 (6.5%)	TOF/EAP (62.5%)
Zeinaloo et al. (2009)	86	12 (13%)	EAP (>33%), TAP (?), TOF(?), CoA (8%)
Salazar et al. (2011)	61	3 (4.9%)	TOF(66%), DSA (33%)

TOF, tetralogía de Fallot, TAP, tronco arterioso persistente, EAP, estenosis/atresia pulmonar, DSV, defecto septal ventricular TGV, transposición de grandes vasos, AAA, anomalías del arco aórtico, RAPC, rama arteria pulmonar conúta, RAAA, ramificación anómala del arco aórtico, AAD, arco aórtico derecho, DSA, defecto del septum auricular, CoA, coartación aórtica

Bibliografía

- Salazar M, Villalba G, Mateus H, Villegas V, Fonseca D, Núñez F, ... Bernal J E (2011). Análisis de microdelecciones en 22q11 en pacientes colombianos con cardiopatía congénita no sindrómica. Investigación Clínica, 52(4), 334-343 N°P 035-5133
- Goldmuntz E (2005). Marfan, 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics (Vol. 184, No. 1, pp. 64-72). Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- McDonald McGinn D, M, & Zackai, E H (2008). Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. Dev Disabil Res Rev, 14(1), 69-74. doi:10.1002/ddr.10
- McElhinney, D. B., Dreyfus, D. A., Levin, E. R., Jureid, A. F., Emanuel, B. S., & Goldmuntz, E. (2003). Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. Pediatrics, 112(6), e472-e476

Agradecimiento:
Programa PROINPEP UDG

GMM-06 Diagnóstico de certeza en distonías y cuadros mixtos con parkinsonismo mediante pruebas moleculares

Marisol López López, *Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X.* | Fernando González Ojeda, *Departamento de Neurogenética, INNNMVS; Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X.* | Itzel Jaqueline Suriano Fabian, *Departamento de Neurogenética, INNNMVS; Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X.* | Isabel Gutiérrez Ávila, *Departamento de Neurogenética, INNNMVS.* | Sherlim D. Zamudio Reyes, *Departamento de Neurogenética, INNNMVS.* | Areli Yoselin Alvarado Mendoza, *Departamento de Neurogenética, INNNMVS.* | Mayela Rodríguez Violante, *Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, INNNMVS.* | Alberto Ortega Vázquez, *Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X.* | David J. Dávila Ortiz de Montellano, *Departamento de Neurogenética, INNNMVS.* | Nancy Monroy Jaramillo, *Departamento de Neurogenética, INNNMVS.* | nancy97@unam.mx

Introducción: Las distonías (DYT) son un grupo de trastornos del movimiento, clínica y etiológicamente muy heterogéneo, caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes, movimientos repetitivos, posturas anormales o ambos. Algunos casos pueden acompañarse de temblor y parkinsonismo, complicando su diagnóstico y tratamiento. Las pruebas genéticas facilitan un diagnóstico de certeza, tratamiento oportuno y, en consecuencia, contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente.

Objetivo(s): Analizar la frecuencia de las variantes en genes asociados a distonía y parkinsonismo.

Material(es) y Método(s): Siguiendo los requerimientos éticos (protocolo INNN_155/18) y previo consentimiento, se incluyeron 45 pacientes con sospecha clínica de DYT1 (23) y DYT5A/5B (22, incluyendo 4 casos con parkinsonismo). Las alteraciones estructurales en muestras con probable DYT1 se tamizaron con MLPA1 (ATP1A3, PRKRA, THAP1, TOR1A). En los pacientes con probable DYT5A/5B se hizo MLPA2 (SGCE, TH, GCH1) y en aquellos con parkinsonismo, se realizó el MLPA3 (7 loci PARK). Para los tamizajes negativos de MLPA1, 2, o 3, secuenciamos TOR1A, TH-GCH1 o PRKN, respectivamente. Los tamizajes positivos de MLPA se confirmaron con qPCR o secuenciación, según tipo de alteración.

Resultado(s): Cinco casos con DYT1 mostraron mutación en TOR1A (3 de ellos con delección c.907_909delGAG; p.E303del y 2 portadores de variantes nuevas); dos casos con DYT5A presentaron alteraciones en GCH1 (con Ex1del) y dos casos con DYT5B (sustituciones: c.64G>C; p.Asp22His y c.1321C>T; p.Arg441Trp). En los casos con parkinsonismo, identificamos un portador de la sustitución c.1057G>A; p.E353K_PRKN.

Conclusión(es): La frecuencia de variantes en genes asociados a distonía y parkinsonismo fue similar a lo reportado en la literatura: 21.7%_TOR1A (5/23), 18.2%_GCH1-TH (4/22) y 25%_PRKN (1/4). Las muestras que fueron negativas en este análisis sugieren la participación de otros genes DYT. Las pruebas genéticas permitieron establecer un diagnóstico certero en 22.2% (10/45) de los casos.



DIAGNÓSTICO DE CERTEZA EN DISTONÍAS Y CUADROS MIXTOS CON PARKINSONISMO MEDIANTE PRUEBAS MOLECULARES

López-López, M¹; González-Ojeda, F^{1,2}; Suriano-Fabian, IJ^{1,2}; Gutiérrez-Ávila, I²; Zamudio-Reyes, SD²; Alvarado-Mendoza, AY²; Rodríguez-Violante, M²; Ortega-Vázquez, A¹; Dávila-Ortiz de Montellano, D²; Monroy-Jaramillo, N.²
 1. Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X. 2. Departamento de Neurogenética, y 3. Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez.
 *E-mail: nancy.monroy@innn.edu.mx



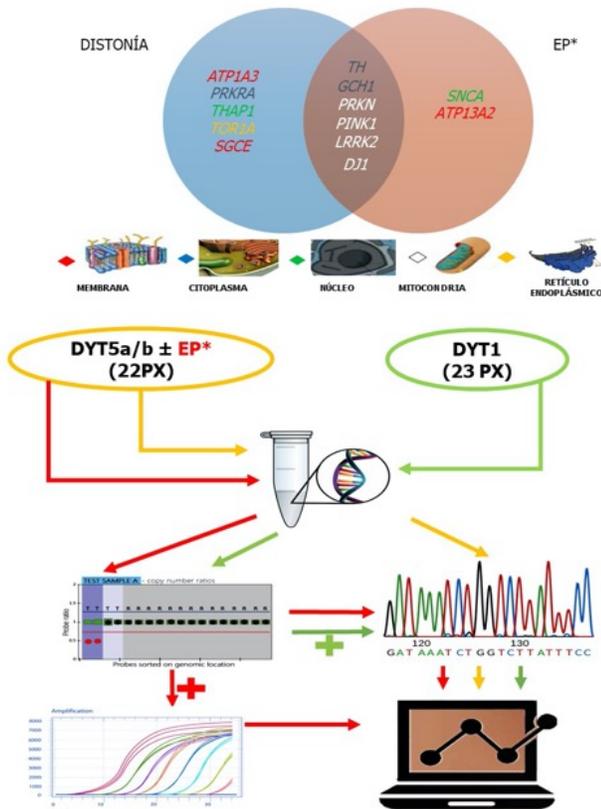
INTRODUCCIÓN

Las distonías (DYT) son un grupo de trastornos del movimiento, clínica y etiológicamente muy heterogéneo, caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes, movimientos repetitivos, posturas anormales o ambos. Algunos casos pueden acompañarse de torsión, temblor y parkinsonismo, complicando su diagnóstico y tratamiento.^{1,2,3} Por ello, las pruebas genéticas facilitan un diagnóstico de certeza, tratamiento oportuno, y contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente.

OBJETIVO

Investigar la frecuencia de variantes de 13 genes en 45 pacientes con sospecha clínica de: 23_DYT1 y 22_DYT5A,5B con/sin parkinsonismo, siguiendo los requerimientos éticos (protocolo INNN_155/18) y previo consentimiento.

METODOLOGÍA



*EP, Enfermedad de Parkinson; DYT, distonía; PX, paciente(s)

RESULTADOS

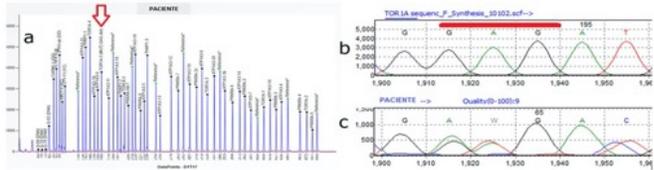


Figura 1. (a) Análisis de dosis de *TOR1A* (Torsina por) MLPA (flecha roja señala delección). Confirmación de la delección GAG en el exón 5 mediante secuenciación; (b) panel superior para control e inferior (c) para paciente portador de la variante rs80358233, p.Glu303del en estado heterocigoto. La delección de las 3pb se indica en rojo.

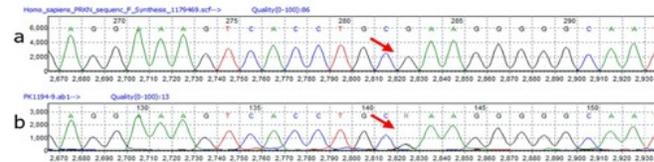


Figura 2. Secuencia parcial del exón 9 de *PRKN* (Parkina); en control (a). Variante génica rs1460011098, p.Glu353Lys en estado heterocigoto (b) en un paciente con EP más distonía (flecha).

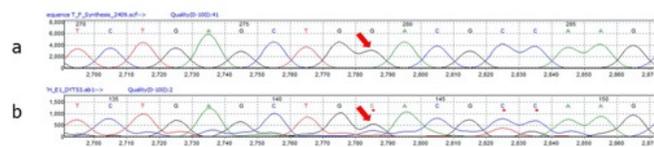


Figura 3. Secuencia parcial del exón 1 de *TH* (Tirosina hidroxilasa); en individuo control (a). Paciente con DYT5b, portador de variante nueva, p.Asp22His (flecha) (b).

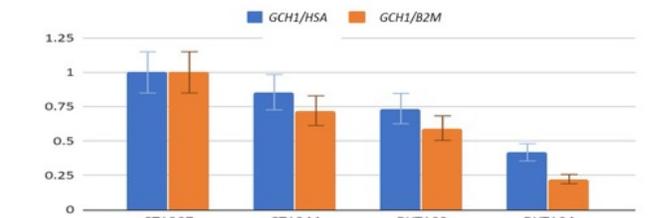
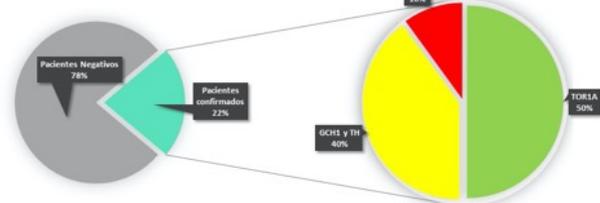


Figura 4. PCR cuantitativa en tiempo real para determinar dosis del exón 1 de *GCH1* normalizado con 2 genes endógenos (*HSA*, albúmina y *B2M*, beta microglobulina). Se confirmó delección heterocigota en dos pacientes (DYT103-104) con DYT5a. CT, control.

CONCLUSIONES



REFERENCIAS

¹Albanese A, et al. (2013). *Mov Dis* 28(7), 863–873.
²Beauvais G, et al. (2018). *Neuroscience* 371, 455–468.
³Klein C. (2014). *Parkinsonism Relat Disord* 20, S137-S142.

GMM-07

Disgenesias del segmento anterior asociadas al gen CPAMD8. Reporte de tres casos

David Apam Garduño, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación Para Evitar la Ceguera en México | Juan Carlos Zenteno , Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana | Vianney Cortés González, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación Para Evitar la Ceguera en México | Cristina Villanueva Mendoza, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación Para Evitar la Ceguera en México | david.apam@gmail.com

Introducción: Las disgenesias del segmento anterior(DSA) comprenden un grupo de padecimientos que afectan las estructuras del segmento anterior del ojo, estas alteraciones son causales de glaucoma y discapacidad visual. Cuando se presentan con ectopia lentis(EL), facodonesis, microsferofaquia y ectropión úvea(EU), los genes asociades pueden ser LTBP2 o CPAMD8.

Objetivo(s): Describir el fenotipo y genotipo de tres pacientes con diagnóstico de DSA más EL. El análisis molecular se realizó mediante secuenciación de nueva generación(NGS).

Material(es) y Método(s): Se estudiaron a tres pacientes con DSA más EL. A partir de DNA de leucocitos se hizo exoma mediante NGS. Se buscó que las variantes patogénicas(VP) cumplieran con las predicciones de patogenicidad de acuerdo a las guías de la ACMG y los algoritmos bioinformáticos.

Resultado(s): Los tres pacientes presentaron megalocornea, atrofia del iris, glaucoma y EL. Solo dos pacientes tuvieron la presencia de EU. Se identificaron nuevas VP en CPAMD8 en 2/3(66.6%) pacientes. Un paciente fue homocigoto para c.508-529dup(p.Val1776GyfsTer87) y otro fue heterocigoto compuesto c.2417+1G>A;c.4619T>A (p.Val1540Asp).

Conclusión(es): En 2016 se reportaron las primeras 3 familias con DSA y EL asociados al gen CPAMD8. El producto CPAMD8 es un regulador de la inmunidad innata y participa en la embriogenesis de la malla trabecular. Hasta la fecha se han reportado 16 casos con mutaciones en este gen con características de hipoplasia del iris, EU y EL. El fenotipo se puede superponer con el producido por variantes en LTBP2 donde puede haber EL , sin embargo no incluye EU. En nuestros dos casos la presencia de EU sugiere una fuerte correlación con las variantes en CPAMD8. La identificación del gen causal fue del 66.6%, en donde no se logró identificar un gen podría explicarse porque la variante se localice en regiones intrónicas profundas o que el tipo de alteración genética no pueda ser detectada mediante esta tecnología.



Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P.



DISGENESIAS DEL SEGMENTO ANTERIOR ASOCIADAS AL GEN CPAMD8. REPORTE DE TRES CASOS

David Apam-Garduño¹⁾, Juan Carlos Zenteno^{2, 3)}, Vianney Cortés-González¹⁾, Cristina Villanueva-Mendoza¹⁾.

¹⁾Genética, Asociación Para Evitar la Ceguera en México. ²⁾ Departamento de Genética y Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. ³⁾ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

Palabras clave: Disgenesia de segmento anterior, ectopia lentis, gen CPAMD8, Secuenciación de nueva generación

Email: david.apam@gmail.com

Introducción

Las disgenesias del segmento anterior comprenden un grupo de padecimientos que afectan las estructuras del segmento anterior del ojo. Las manifestaciones más comunes son: hipoplasia del iris, corectopia, polioria, opacidades corneales o leucomas, embriotoxón posterior, adherencias irido-corneales y malformación del ángulo irido-corneal, por lo que existe el riesgo de alteración de la circulación del humor acuoso y el consecuente desarrollo del aumento de la presión intraocular (glaucoma). Con el uso de la secuenciación de nueva generación (NGS) se han propuesto nuevos genes candidatos que han permitido comprender las vías de señalización celular durante la embriogénesis ocular. Cuando en el espectro clínico de las DSA se presenta ectopia lentis (EL), facodonesis, microesferofaquia y ectropión úvea, los cuales son muy poco frecuentes, los genes causales pueden ser *LTPB2* o *CPAMD8*¹⁾(tabla 1)

Gen	Localización	OMIM	Herencia	Función	AI	AR	AP	GCP	OC	EL	CAF	Datos adicionales
PAWS	11p13	607308	AD	FT regulador de la oclagenesis	X	X					X	Hipoplasia foveal, ptosis, queratitis, Obesidad
PTX2	4q25	601542	AD	FT de homodominio	X	X	X					Alteraciones cardiacas, craneo-faciales, hipocasia, umbilicales, hipoplasias, embriotox. anal.
FGRC2	6p25	601090	AD	FT de cabeza de tenedor	X	X	X	X				Alteraciones cardiacas, craneo-faciales, hipocasia, umbilicales, hipoplasias, embriotox. anal.
CYP58I	2p22	601771	AR	Monomérica-origenasa	X	X	X					
LTPB2	14q24	602091	AD	Factor de crecimiento transformante beta2				X			X	Síndrome de Still-Marchesani: microesferofaquia, tala baja, braquidactilia
FOK2	1p33	601094	AD/AR	FT de cabeza de tenedor	X	X	X	X				Microftalmia, anoftalmia, alafacia, coloboma
PTX3	10q24	602669	AD	FT de homodominio	X	X	X					
BSOLCT	13q12	610308	AR	Beta-1,3-glicosil-transferasa	X							Discapacidad intelectual, tala baja, paladar hendido, alteraciones gmbriourinarias (litias)
COL4A2	13q24	120130	AD	Subunidad alfa 1 de la colágena IV	X	X	X	X	X	X		Alteraciones vasculares renales, cerebrales y cardiacas
PBXN	6p25	601558	AR	Peroxidacina				X	X			
CPAMD8	15p13	608841	AR	Familia del complemento	X						X	Ectropion úvea y factor de riesgo de glaucoma del adulto

Tabla 1. Fenotipos asociados a variantes patogénicas en genes de DSA. En color azul se resaltan los genes recientemente descritos. AI: anomalías de iris. AR: espectro Aarsenfo-Rieger. AP: anomalía de Peters. GCP: glaucoma congénito primario. OC: opacidad corneal. EL: ectopia lentis. CAT: catarata. FT: factor de transcripción

Objetivo

Describir el fenotipo y genotipo de tres pacientes con diagnóstico de DSA asociado a ectopia lentis y analizar los resultados obtenidos mediante secuenciación del exoma completo.

Material y método

Se estudiaron a tres pacientes de familias no relacionadas, con características compatibles con una DSA y alteraciones del cristalino. A partir de sangre periférica se extrajo el ADN para análisis del exoma mediante NGS (plataforma: MiSeq NGS V2 de Illumina). Se seleccionaron las variantes de tipo patogénico, probablemente patogénico y las de significado incierto de 135 genes que se asocian a embriogénesis y patología ocular (programa: VariantStudio 3.0 de Illumina con una cobertura y profundidad media de 100x. Secuencia de alineación: GRCh37 hg19). De las posibles variantes patogénicas (VP) se buscó que cumplieran con las predicciones de patogenicidad de acuerdo a las guías de la ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) y los algoritmos bioinformáticos establecidos (Polyphen, SIFT, MutationTaster)

Resultados

Los datos oftalmológicos de los tres pacientes se resumen en la Tabla 2. En la Imagen 1 se muestran las alteraciones descritas en la Tabla 2. Todos los casos presentaron alteraciones del cristalino. En dos de tres casos (66.6%) se identificaron VP nuevas en el gen CPAMD8 (Tabla 2).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad y género	Femenino. 5 años	Masculino. 26 años	Femenino. 8 años.
Agudeza visual y refracción	OD: 20/40 OI: 20/60 Miopía de -8.00 ambos ojos	20/400 ambos ojos Miopía de -3.5 OI y -5.00 OD	20/30 en ambos ojos Hipermetropía de +0.75 ambos ojos.
Alteraciones corneales	Megalocórnea y sinequias anteriores	Megalocórnea, sinequias anteriores, microcorea	Megalocórnea
Alteraciones en iris	Hipoplasia de criptas Iridodonesis Ectropion úvea	Hipoplasia de criptas Iridodonesis Ectropion úvea	Hipoplasia de criptas Iridodonesis Coloboma OI
Alteraciones en cristalino	Facodonesis	Facodonesis	Subluxación
Presión intraocular (mmHg)	OD: 20 y OI: 22	OD: 28 y OI: 32	OD: 16 y OI: 20
Polo posterior	Papila escavada	Papila escavada	Papila escavada
Genotipo: gen	CPAMD8 exón 4	CPAMD8 exón 19 y 35	Sin identificación de variante
Variantes	c.508-529dup p.Val1776GylsTer87	c.2417+1G>A; c.4619T>A (p.Val1540Asp)	

Discusión

Cheong y cols. fueron los primeros en reportar la asociación entre variantes bi-alélicas del gen CPAMD8 y DSA con presencia de EL y glaucoma infantil secundario en tres familias consanguíneas²⁾. Hasta la fecha se han reportado 21 casos con mutaciones en este gen donde el fenotipo incluye principalmente la presencia de DSA asociado con hipoplasia del estroma del iris, ectropión úvea y EL (Tabla 3)³⁾.

El fenotipo se puede superponer con el producido por otros genes, sin embargo las alteraciones del cristalino sólo se han reportado en este gen y en *LTPB2*. Por los casos descritos hasta el momento el fenotipo ocular asociado a VP en *LTPB2* no incluye ectropión úvea¹⁾, por lo que en estos dos casos la presencia de ectropión úvea sugiere una fuerte correlación con las variantes en *CPAMD8* (Imagen 1). El producto CPAMD8 es un regulador de complemento implicado en la inmunidad innata. Los estudios de expresión en ojos de embrión humano demostraron su participación en el desarrollo del epitelio del cuerpo ciliar, por lo que se asocia a la embriogénesis del segmento anterior (Figura 1D)^{2, 4)}.

Anomalia oftalmológica	Numero de casos reportados (%) N = 21	Reporte actual
Miopia alta	19/21 (91%)	2/2
Megalocórnea	15/21 (69%)	1/2
Adherencias iridocorneales	5/23 (26%)	1/2
Hipoplasia de criptas de iris	14/21 (69%)	2/2
Iridodonesis	15/21 (74%)	2/2
Ectropion uvea	15/21 (74%)	2/2
Facodonesis o EL	13/21 (65%)	2/2
Glaucoma	18/21 (86%)	2/2
Desprendimiento de retina	3/21 (13%)	0/2

Tabla 3. Fenotipo ocular asociado a VP del gen CPAMD8. Se incluyen los dos casos positivos del presente reporte

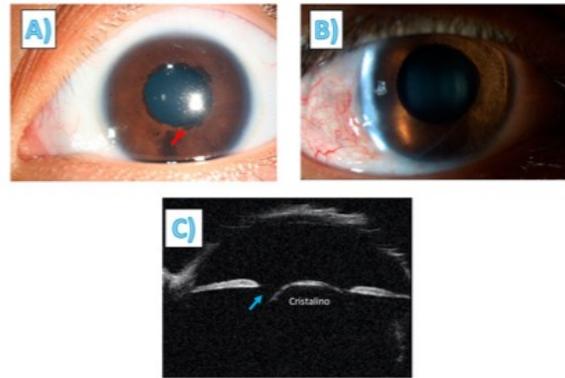


Imagen 1. A) Paciente 1. Fotografía del segmento anterior del OI donde se aprecia un iris sin criptas y borde pupilar irregular, se muestra la anomalía correspondiente a "ectropion úvea" (flecha roja). B) Paciente 2. Fotografía del segmento anterior del OD donde se aprecia iris con ausencia de criptas y borde pupilar irregular. C) Paciente 3. Ultramicroscopía ecográfica del OD donde se aprecia subluxación de cristalino (flecha azul).

La identificación del gen causal en nuestro estudio fue posible en un 66.6% (2/3), en el paciente donde no se logró identificar un gen podría explicarse porque la variante se localice en regiones intrónicas profundas, a la presencia de rearrreglos complejos o bien que el tipo de alteración genética no pueda ser detectada mediante esta tecnología.

Conclusiones

El presente reporte sugiere una fuerte asociación entre las DSA con con ectropión úvea y alteraciones del cristalino relacionadas con VP del gen CPAMD8. El análisis de este gen debe incluirse en pacientes con DSA y fenotipos complejos.

Bibliografía

- 1) A S Ma. Et al. Hum Genet. 2019;138(8-9):899-915. 2) Cheong, S. et al. Am. J. Hum. Genet. 2016;99:1338-1352. 3) Wiggs JL. Ophth J. 2020;127(6):767-768. 4) Siggs OM. et al. Ophth J. 2020;127(6):758-766.

Distribución de mutaciones en el gen DMD y su relación con indicadores GMM-08 de obesidad, metabólicos e inflamatorios en pacientes con distrofia muscular de Duchenne

José Hilario Martínez Méndez, Departamento de Genética, UMAE Hospital General, CMN La Raza | Maricela Rodríguez Cruz, Laboratorio de Nutrición Molecular, UIM, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI | Eugenia Dolores Ruíz Cruz, Departamento de Genética, UMAE Hospital General, CMN La Raza | Tomas Almeida Becerril, Laboratorio de Nutrición Molecular, UIM, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI | Alan Cárdenas Conejo, Departamento de Genética, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS | Christian Ricardo Sánchez Mendoza, Departamento de Genética, UMAE Hospital General, CMN La Raza | Sthephanie Yannin Hernández de la Cruz, Laboratorio de Nutrición Molecular, UIM, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI | joshilario.25@gmail.com

Introducción: En la distrofia muscular de Duchenne (DMD), estudios recientes señalan que la pérdida de distrofina también impacta en el desarrollo de obesidad, talla baja, alteraciones metabólicas e inflamatorias, sin embargo, con escasa evidencia de una correlación genotipo-fenotipo. Resultando necesario conocer si existe asociación entre la distribución de las mutaciones en el gen DMD con indicadores antropométricos, metabólicos e inflamatorios que agraven el curso clínico y planteen estrategias médicas específicas.

Objetivo(s): Describir la asociación entre las mutaciones en el gen DMD con indicadores de obesidad, metabólicos e inflamatorios en pacientes con DMD.

Material(es) y Método(s): Entre 2007 y 2020, obtuvimos indicadores de obesidad, metabólicos e inflamatorios de 138 pacientes con diagnóstico molecular de DMD y sin tratamiento glucocorticoide, que se agruparon según el sitio de mutación y el estado del ORF del gen DMD. Cada grupo se analizó según la presencia o ausencia de silla de ruedas, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina (RI).

Resultado(s): El peso e índice de masa corporal (IMC) fueron mayores ($p < 0.05$) en los pacientes con mutación en el hot spot menor comparado con aquellos con mutación en el hot spot mayor. En este último, la concentración de transaminasas fue mayor ($p < 0.05$) comparado con el hot spot menor. Al afectarse el hot spot mayor, y presentar silla de ruedas, hiperinsulinemia o RI, tienen mayor ($p < 0.05$) edad, peso, IMC, masa magra, masa grasa, insulina y leptina, menor DMO (z-score) y transaminasas que aquellos con ausencia de estas variables. Al conservar el ORF tuvieron menor talla ($p = 0.004$) y mayor IL-1 ($p = 0.009$) comparado con quienes lo perdieron.

Conclusión(es): Algunas variables analizadas están alteradas dependiendo del sitio de la mutación o del estado del ORF en el gen DMD. Si la mutación ocurre en el hot spot mayor, los pacientes con silla de ruedas, hiperinsulinemia o RI tienen mayores alteraciones en los indicadores de obesidad o metabólicos.



DISTRIBUCIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN *DMD* Y SU RELACIÓN CON INDICADORES DE OBESIDAD, METABÓLICOS E INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE



Martínez Méndez José Hilario¹, Rodríguez Cruz Maricela², Ruiz Cruz Eugenia Dolores¹, Almeida Becerril Tomás¹, Sánchez Mendoza Christian Ricardo¹, Cárdenas Conejo Alan¹, Hernández de la Cruz Stephanie Yannin²
¹Departamento de Genética, UMAE Hospital General, CMN La Raza, ²Laboratorio de Nutrición Molecular, UIM, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, ³Departamento de Genética, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS
Palabras clave: distrofia muscular de Duchenne, distribución de mutaciones, indicadores metabólicos

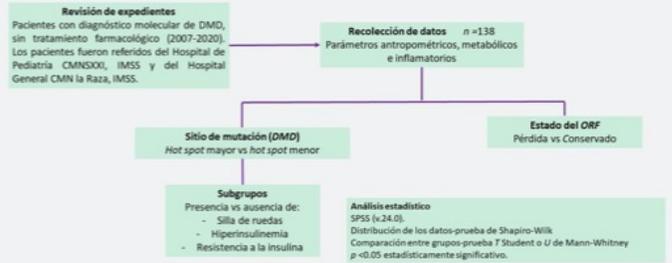
INTRODUCCIÓN

Las mutaciones en el gen *DMD* que codifica para la distrofina, y que resultan en pérdida del marco de lectura (*ORF*), se asocian a mayor daño en la función muscular y predice el fenotipo de distrofia muscular de Duchenne (*DMD*; MIM#310200). Estudios recientes sugieren que la distrofina, además de su función estructural, actúa en vías de señalización entre ellas regulando el metabolismo de la glucosa¹. Como resultado, los pacientes con *DMD* tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, inflamación sistémica entre otras alteraciones metabólicas. A nuestro conocimiento sólo tres estudios han mostrado una relación del genotipo con talla baja o con resistencia a la insulina¹⁻³. Sin embargo, no existe evidencia si hay asociación con parámetros metabólicos o inflamatorios.

Lo anterior, permitirá conocer si el tipo de mutación tiene un impacto en el curso clínico de la enfermedad y así proponer estrategias de atención médica específicas para cada paciente.

OBJETIVO. Describir la asociación entre las mutaciones en el gen *DMD* con indicadores de obesidad, metabólicos e inflamatorios en pacientes con *DMD*.

METODOLOGÍA



RESULTADOS

Sitio de la mutación

- 77.62% en el hot spot mayor
- 22.38% en el hot spot menor

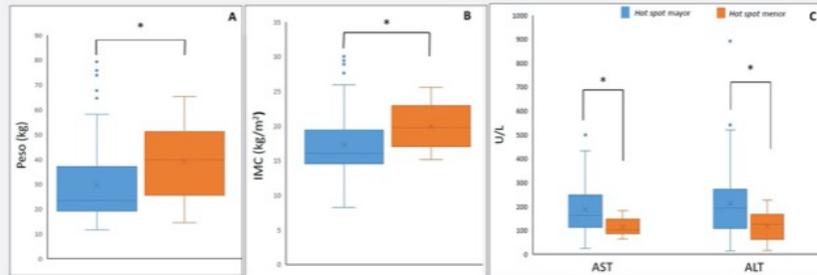
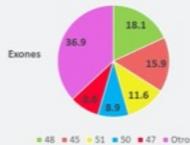


Gráfico 1. Peso corporal (A) e IMC (B) en pacientes que tienen una mutación en el hot spot mayor (n = 98) o menor (n = 12). (C) Concentración de AST y ALT en pacientes de acuerdo al sitio de la mutación; hot spot mayor (n = 67) o menor (n = 9) *p < 0.05. IMC: Índice de Masa Corporal, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa

Tabla 1. Parámetros de obesidad y metabólicos en pacientes con mutación en el hot spot mayor del gen *DMD*

	Silla de ruedas		Hiperinsulinemia		Resistencia a la insulina	
	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia	Ausencia	Presencia
Edad (años)	7.7 (2.2, 41.3)	11.7 (8.6, 26.2)***	8.5 ± 2.99	13 ± 7.3**	8.6 (4.5, 17.6)	11.4 (2.2, 42.6)**
Peso (kg)	21.7 (11.7, 73.9)	38.3 (18.8, 79.3)***	23.9 ± 9.3	40.6 ± 17.5***	25.5 ± 10.9	43 ± 17.7***
Talla (cm)	119.5 (87, 173.5)	143 (115.5, 175)***	123.1 ± 17.5	140 ± 17***	124 (96, 175)	142.4 (117.3, 175)***
IMC (kg/m ²)	15.6 (12.8, 27.6)	59.2 ± 35.9***	2.6 (8.2, 21.3)	59.2 ± 35.9***	15.6 (8.2, 29.4)	20.5 (13.2, 30)***
IMC (percentil)					39.1 ± 32.8	65.5 ± 35.9**
Masa grasa (%)	18.6 (7.6, 50.6)	45.5 (7.5, 61.1)***	18.5 (7.6, 50.4)	41.8 (12.2, 61.1)***	20.4 (7.6, 51.8)	42.7 (12.2, 61.1)***
Masa magra (g)	16.9 (10.1, 45.3)	20.9 (13.7, 30.7)**	17.8 ± 5.5	22.1 ± 6.6**	17.9 ± 5.5	23 ± 6.5**
DMO (g/cm ²)	0.77 (0.69, 1.26)	0.82 (0.7, 1)**	0.78 ± 0.06	0.85 ± 0.13**	0.79 ± 0.06	0.86 ± 0.14**
DMO (z-score)	-0.8 ± 0.7	-1.8 ± 1.18**				
TG (mg/dL)			105 (41, 216)	148.5 (58, 387)**	105.5 (41, 228.5)	154 (58, 387)**
CT (mg/dL)					147.5 (103, 218.5)	169.5 (123, 215.5)**
c-LDL (mg/dL)					74.4 (7.2, 129.5)	90.7 (48.1, 197)**
Insulina (µU/mL)	10.9 (6.5, 56.6)	18.7 (8.2, 59.9)**	9.7 (6.46, 11.77)	21 (12.2, 59.9)***	10.1 (6.5, 11.77)	14.7 (4.13, 59.89)***
Leptina (ng/mL)	4.7 (1.5, 68.8)	11.9 (1.5, 76.1)**	4.1 ± 2.4	17 ± 17.1***	6.2 ± 6.8	17.8 ± 18.6**
CK (U/L)	13125 (2400, 34000)***	4400 (650, 10500)	12550 (2800, 33900)**	6275 (650, 20550)	11275 (2800, 33900)**	6300 (650, 20550)
AST (U/L)	191 (50, 498)***	107 (25, 146)	182 (59, 498)**	115 (25, 266)	168 (59, 498)**	111.5 (25, 266)
ALT (U/L)	229 (21, 890)***	107 (13, 210)	194 (28, 890)**	114 (13, 350)		

Hiperinsulinemia: valor de insulina >12 µU/mL. Resistencia a la insulina valor HOMA >3.16. IMC: Índice de Masa Corporal, DMO: Densidad Mineral Ósea, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, c-LDL: colesterol de baja densidad, CK: creatinina cinasa, AST: Aspartato Aminotransferasa, ALT: Alanina Aminotransferasa, HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis-resistencia a la insulina. **p < 0.05, ***p < 0.001

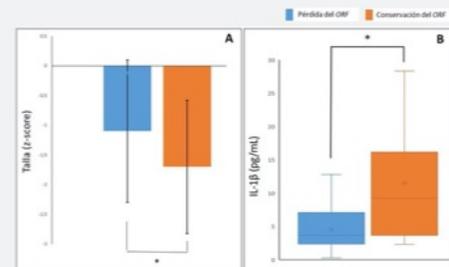


Gráfico 2. (A) representa la diferencia de la talla (z-score) de los pacientes agrupados con pérdida (n = 112) o conservación (n = 17) del *ORF* en el gen *DMD*. (B) muestra que la concentración de IL-1β es diferente entre el grupo con pérdida (n = 61) o conservación (n = 10) del *ORF*. *p < 0.05. IL-1β: Interleucina 1β, *ORF*: marco de lectura abierto.

CONCLUSIONES

Los pacientes con *DMD* muestran indicadores de obesidad e inflamación, además de alteraciones metabólicas. Algunas de estas variables clínicas, mostraron cambios dependiendo del sitio de la mutación o del estado del *ORF* en el gen *DMD*.

- Los pacientes con mutación en el hot spot mayor y que están confinados a silla de ruedas, tienen hiperinsulinemia o resistencia a la insulina, presentan mayores alteraciones en los indicadores de obesidad o metabólicos.
- Los pacientes en los cuales se conserva el *ORF*, presentan talla baja más severa y mayores concentraciones de IL-1β.

Conocer el genotipo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne nos puede orientar a un fenotipo metabólico específico, lo que permitirá planear estrategias médicas individualizadas para cada paciente.

Fuentes de información

1. Rodríguez Cruz M, Sánchez R, Escobar R, Cruz-Guzmán O, López-Alarcón M, Bernalde-García M et al. Evidence of Insulin Resistance and Other Metabolic Alterations in Boys with Duchenne or Becker Muscular Dystrophy. International Journal of Endocrinology. 2015; 2015:1-8.
 2. Serracín E, Hagen M, Scharai J, Won A-K, Kalnd A. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. European Journal of Paediatric Neurology. 2014; 18(2):38-44.
 3. Matsumoto M, Awaio H, Lee T, Takehisa Y, Matsuo M, Kikuta K. Patients with Duchenne muscular dystrophy are significantly shorter than those with Becker muscular dystrophy, with the higher incidence of short stature in Dp71 mutated subgroup. Neuro-muscular Disorders. 2017; 27(12):2023-2028.

✉ hilario_25@gmail.com
 maricela.rodriguez.cruz@gmail.com
 lolisuz@hotmail.com

GMM-09

Efecto de los repetidos CTG de la Distrofia Miotónica tipo 1 en un modelo celular inducible de origen glial

Cuauhtli Nacxiti Azotla Vilchis, *CINVESTAV* | Daniel Sánchez Celis, *CINVESTAV* | Luis Enrique Agonizantes Juárez, *Instituto Politécnico Nacional* | Rocío Suárez Sánchez, *Instituto Nacional de Rehabilitación « Luis Guillermo Ibarra Ibarra »* | José Manuel Hernández Hernández, *CINVESTAV* | Jorge Peña, *Instituto Nacional de Rehabilitación « Luis Guillermo Ibarra Ibarra »* | Karla Vazquez Santillán, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Norberto Leyva García, *Instituto Nacional de Rehabilitación « Luis Guillermo Ibarra Ibarra »* | Arturo Ortega Soto, *CINVESTAV* | Vilma Maldonado, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Claudia Rangel, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Jonathan Javier Magaña Aguirre, *Instituto Nacional de Rehabilitación « Luis Guillermo Ibarra Ibarra »* | Bulmaro Cisneros Vega, *CINVESTAV* | Oscar Hernández Hernández, *Instituto Nacional de Rehabilitación « Luis Guillermo Ibarra Ibarra »* | cuauhtli.azotla@genosmedica.com

Introducción: La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es causada por expansión de repetidos CTG en la región 3'-UTR del gen DMPK, se caracteriza por mionía y debilidad muscular, pero también es una enfermedad neurodegenerativa que incluye hipersomnias, cambios en personalidad y discapacidad intelectual (forma congénita). Las células gliales son las más abundantes del SNC. El estudio de alteraciones provocadas por la expansión de repetidos CTG en células gliales es fundamental para mayor entendimiento del mecanismo patogénico de DM1 en SNC.

Objetivo(s): Identificar alteraciones en el transcriptoma causadas por la expansión de repetidos CTG de la DM1 en un modelo inducible de células gliales.

Material(es) y Método(s): Se clonó un segmento del gen DMPK conteniendo 0 (control) y 648 repeticiones CTG en el plásmido responsivo pTRE3G del sistema de expresión inducible Tet-On. El sistema fue transfectado establemente en la línea celular MIO-M1 (origen glial). El modelo fue validado con marcadores moleculares de DM1, como son formación de agregados de RNA mutante, secuestro nuclear de proteínas MBNL1 y MBNL2 y defectos de splicing alternativo. El modelo celular MIO-M1-CTG(648) y la línea control MIO-M1-CTG(0) fueron evaluados en condiciones de inducción (1 µg/ml de doxiciclina) y sin inducción, en cada condición se realizó microarreglo Clariom-D (Thermo Fisher Scientific) por triplicado. Los datos se analizaron con los softwares GSEA, DAVID, KPA, IPA y MetaCore.

Resultado(s): Entre las vías funcionales más afectadas destacaron la vía de respuesta inflamatoria, la señalización de TNF alfa a través de NFκB, la señalización mediada por quimiocinas, la actividad de quimiocinas, y la vía NFκB.

Conclusión(es): La mutación causante de DM1 afecta particularmente genes inflamatorios, lo cual puede impactar funciones neuronales y contribuir al desarrollo de patogénesis del SNC. De esta manera, es probable que varias manifestaciones del SNC de la DM1 puedan ser explicadas a través de la activación en glía de la vía de neuroinflamación.



EFFECTO DE LOS REPETIDOS CTG DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 EN UN MODELO CELULAR INDUCIBLE DE ORIGEN GLIAL.



Cuahtli N. Azotla-Vilchis^{1,3}, Daniel Sanchez-Celis^{1,3}, Luis E. Agonizantes-Juárez^{2,3}, Rocio Suárez-Sánchez³, José Manuel Hernández-Hernández¹, Jorge Peña⁴, Karla Vázquez-Santillán⁵, Norberto Leyva-García⁵, Arturo Ortega⁵, Vilma Maldonado⁵, Claudia Rangel⁶, Jonathan J. Magaña³, Bulmaro Cisneros¹, Oscar Hernández-Hernández^{3*}

¹ Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV-IPN, ² Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN, ³ Instituto Nacional de Rehabilitación « Luis Guillermo Ibarra Ibarra », ⁴ Genómica computacional del Instituto Mexicano de Medicina Genómica, ⁵ Laboratorio de epigenética del Instituto Nacional de Medicina Genómica, ⁶ Departamento de Toxicología del CINVESTAV-IPN.

Introducción. La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es causada por expansión de repetidos CTG en la región 3'-UTR del gen *DMPK*, se caracteriza por miotonia y debilidad muscular, pero también es una enfermedad neurodegenerativa que incluye hipersomnía, cambios en personalidad, e incluso discapacidad intelectual (forma congénita). Las células gliales son las más abundantes del SNC y el estudio de las alteraciones provocadas por la expansión de los repetidos CTG en células gliales es paso fundamental para mayor entendimiento del mecanismo patogénico de DM1 en SNC.

Objetivo. Identificar alteraciones moleculares causadas por la expansión de repetidos CTG de la DM1 en un modelo inducible de células gliales.

Metodología. Se clonó un segmento del gen *DMPK* conteniendo 0 (control) y 648 repeticiones CTG en el plásmido responsive pTRE3G del sistema de expresión inducible Tet-On. El sistema fue transfectado establemente en la línea celular MIO-M1 (origen glial). El modelo fue validado con marcadores moleculares de DM1, como son formación de agregados de RNA mutante, secuestro nuclear de proteínas MBNL1 y MBNL2 y defectos de splicing alternativo. El modelo celular MIO-M1-CTG(648) y la línea control MIO-M1-CTG(0) fueron evaluados en condiciones de inducción (1 µg/ml de doxiciclina) y sin inducción, en cada condición se realizó microarreglo Clariom-D (Thermo Fisher Scientific) por triplicado. Los datos se analizaron con los softwares GSEA, DAVID, KPA, IPA y MetaCore.

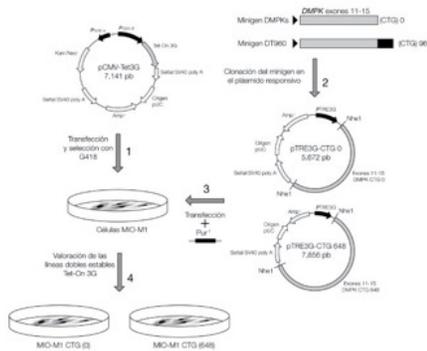


Fig. 1 Generación del modelo celular y línea control. 1) La línea celular MIO-M1 se transfectó establemente con el plásmido pCMV-TET3G (transactivador). 2) Se clonó en un plásmido responsive al sistema Tet-On del exón 11 al 15 del gen *DMPK* a partir de un minigen con repeticiones CTG y otro sin repeticiones. 3) Los plásmidos responsive se transfectaron establemente en la línea celular MIO-M1-pCMV-TET3G. 4) Evaluación de las dos líneas generadas, la línea control MIO-M1 CTG (0) y la línea con expansión MIO-M1 CTG (648)

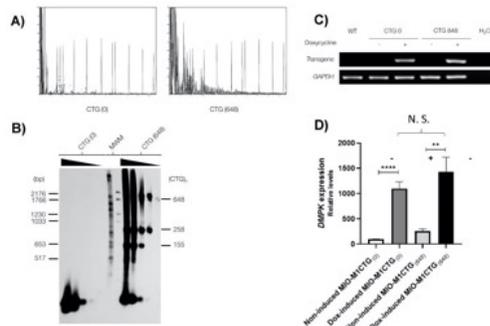


Fig. 2 Presencia y expresión de repetidos CTG en el modelo celular. A) El ensayo de TP-PCR mostró en el modelo celular (CTG 648) el patrón característico de un paciente con DM1. B) La técnica de SmaI-Pool determinó que el modelo celular presenta mosaicismos dinámicos y que el alelo más frecuente es de 648 repeticiones. C) RT-PCR que muestra la expresión del transgen solamente en presencia de doxiciclina (DOX) en ambas líneas. D) qPCR exhibe los niveles de expresión de ambas líneas sin y con inducción.

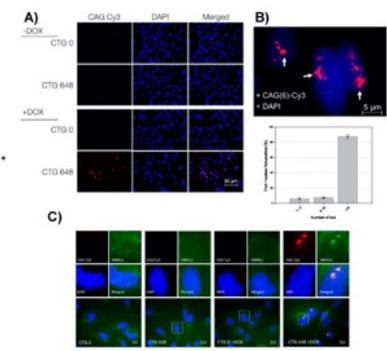


Fig. 3 Formación de Foci nucleares y cambios en el splicing alternativo. A) RNA-FISH que muestra la formación de Foci nucleares en la línea CTG 648 en presencia de Dox. B) Acercamiento de los Foci y cuantificación por núcleo positivo. C) FISH-IF. Colocalización de los foci con proteínas MBNL2.

Resultados. Entre las vías funcionales más afectadas destacaron la vía de respuesta inflamatoria, la señalización de TNF alfa a través de NFkB, la señalización mediada por quimiocinas, la actividad de quimiocinas, y la vía NFkB.

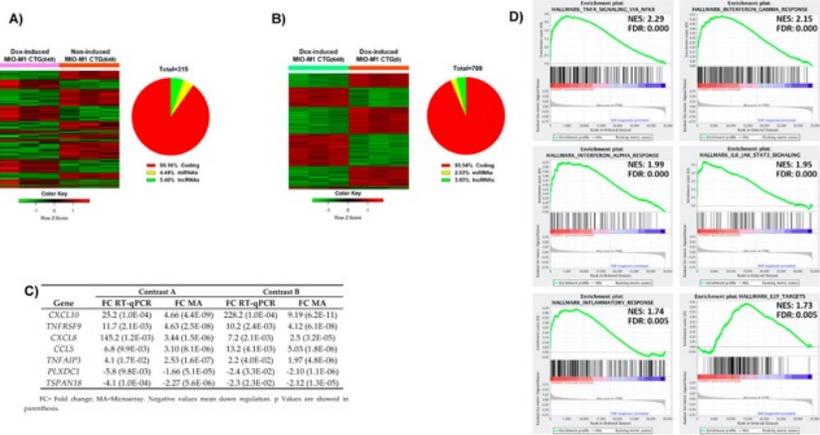


Fig. 4 Cambios en el transcriptoma de las células MIO-M1 CTG (648) que expresan la mutación DM1. A) Contraste A (células MIO-M1 CTG (648) inducidas vs no inducidas), se muestra el mapa de calor (izquierda) de los 186 genes regulados hacia arriba (rojo) y 129 regulados hacia abajo (verde) del total de 315 genes. El gráfico circular (derecha) ilustra el porcentaje de genes codificantes y no codificantes descubiertos por esta comparación. B) Contraste B (células MIO-M1 CTG (648) inducidas vs células MIO-M1 CTG (0) inducidas) Mapa de calor (izquierda) que ilustra los 447 genes regulados hacia arriba (rojo) y 342 regulados hacia abajo (verde) de un total de 789 cambios genéticos. Gráfico circular (derecha) que muestra el % de genes codificadores y no codificadores revelados por este contraste. El gráfico circular (derecha) ilustra el porcentaje de genes codificantes y no codificantes descubiertos por esta comparación. (C) Validación de datos de microarreglos por RT-qPCR D) Gráficas de enriquecimiento de genes generadas por el análisis GSEA. Se muestran los gráficos de los 6 procesos biológicos más alterados en el modelo celular a nivel de expresión génica. En cada miniatura, la curva verde representa la evolución de la densidad de los genes identificados en el Microarreglo. El valor NES (Puntaje de enriquecimiento normalizado) calcula la densidad de los genes modificados en el conjunto de datos con respecto a lo esperado por el azar y normalizando con el número de genes encontrados en un grupo de genes dados.

Conclusiones. La mutación causante de DM1 afecta particularmente genes inflamatorios, lo cual puede impactar funciones neuronales y contribuir al desarrollo de patogénesis del SNC. De esta manera, es probable que varias manifestaciones del SNC de la DM1 puedan ser explicadas a través de la activación en glia de la vía de neuroinflamación.

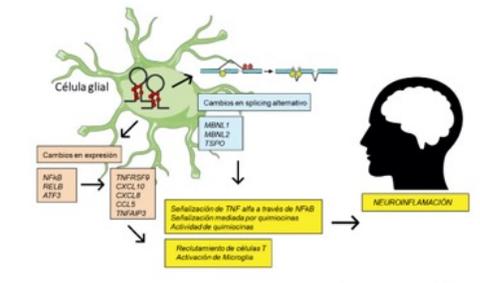


Fig. 5 Mecanismo etiopatogénico propuesto para las manifestaciones en el SNC en pacientes DM1. Esquema que resume algunos de los hallazgos en este trabajo. La célula glial presenta la formación de agregados de transcritos mutantes con la expansión CTG, estos transcritos secuestran a las proteínas MBNL1 y MBNL2. La deficiencia de MBNL1 y MBNL2 provoca cambios a nivel de splicing alternativo y en la expresión de factores de transcripción, lo cual lleva a un aumento en la expresión de quimiocinas y activación de las vías de neuroinflamación, lo cual podría llevar a las manifestaciones observadas en DM1.

Referencias. Turner, C. and D. Hilton-Jones (2010). "The myotonic dystrophies: diagnosis and management." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(4): 358-367.
 Kobayakawa, M., N. Taniyama and M. Kawamura (2012). "Theory of mind impairment in adult-onset myotonic dystrophy type 1." *Neurosci Res* 72(4): 341-346.
 Douriel, M., A. Jacquette, et al. Heron and J. M. Guile (2012). "Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1." *Dev Med Child Neurol* 54(10): 905-911.

GMM-10

Estudio de asociación de epigenoma amplio en pacientes con enfermedad de Parkinson

Sergio Manuel Salas Pacheco, *Instituto de Investigación Científica* | Jose Manuel Salas Pacheco, *Instituto de Investigación Científica* | Francisco Castellanos Juárez, *Instituto de Investigación Científica* | Edna Méndez Hernández, *Instituto de Investigación Científica* | Osmel La Llave León, *Instituto de Investigación Científica* | Paula Desplats, *UC San Diego School of Medicine* | Oscar Arias Carrión, *Hospital General Manuel Gea González-Ciudad de México* | Ada Sandoval Carrillo, *Instituto de Investigación Científica* | phc.smsp@gmail.com

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central caracterizada por pérdida neuronal y disminución de dopamina la cual se manifiesta como una desregulación en el control del movimiento. Diversos mecanismos epigenéticos subyacentes a la EP han sido descritos, incluyendo la metilación. Estudios sobre metilación en EP desde un enfoque omico han sido desarrollados a nivel mundial, sin embargo, a la fecha no existen reportes de este tipo en población mexicana

Objetivo(s): Determinar mediante estudio de epigenoma amplio (EWAS) los perfiles de metilación en pacientes con EP y un grupo control

Material(es) y Método(s): Estudio de 16 casos (pacientes con EP) y 16 controles (individuos sin EP) pareados por edad, sexo y comorbilidades. El EWAS se realizó por microarreglos utilizando el Infinium Methylation EPIC Kit (850K). El análisis de los datos se realizó con R

Resultado(s): De los sitios CpG diferencialmente metilados ($p < 1 \times 10^{-5}$), el 32% presento un estado de hipometilación y el 68% de hipermetilación; entre las regiones diferencialmente metiladas se encontraron RP11-944L7.4, RP11-84E24.3, RPL13AP3, BIN1, LMF1, NTM, THBS1, SEMA6B, PPIF, KB-1568E2.1, FAM124A, CER1, CAMKV, GDE1, DLGAP4, RP11-415A20.1, ESRRB, C2CD4A, INPP5A y HOXD3. De estos, BIN1, NTM, SEMA6B, CAMKV y INPP5A han sido previamente asociados a enfermedades neurodegenerativas, incluyendo EP. Finalmente, un análisis multivariado de agrupación por mapa de calor considerando los sitios CpG con mayor diferencia de metilación, mostró una clara separación entre casos (se agruparon 14 de los 16) y controles (se agruparon 15 de los 16)

Conclusión(es): Por primera vez se describe en población mexicana los perfiles de metilación de pacientes con EP, lo cual nos permitió identificar un grupo de genes que potencialmente pueden estar involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. Además, nuestros resultados sugieren que los perfiles de metilación tienen un futuro prometedor en la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico de la EP

Estudio de asociación de epigenoma amplio en pacientes con enfermedad de Parkinson

Instituto de Investigación Científica | Universidad Juárez del Estado de Durango

Sergio Salas P, Jose Salas P, Francisco Castellanos J, Edna Méndez H, Osmel La Ilave L, Paula Desplats, Oscar Arias C, Ada Sandoval C.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central caracterizada por pérdida neuronal y disminución de dopamina la cual se manifiesta como una desregulación en el control del movimiento (1). Diversos mecanismos epigenéticos subyacentes a la EP han sido descritos, incluyendo la metilación. Estudios sobre metilación en EP desde un enfoque omico han sido desarrollados a nivel mundial, sin embargo, a la fecha no existen reportes de este tipo en población mexicana (2).

Objetivos

- Determinar mediante estudio de epigenoma amplio (EWAS) los perfiles de metilación en pacientes con EP y un grupo control.

Materiales y Métodos

Estudio de 16 casos (pacientes con EP) y 16 controles (individuos sin EP) pareados por edad, sexo y comorbilidades. El EWAS se realizó por microarreglos utilizando el Infinium Methylation EPIC Kit (850K). El análisis de los datos se realizó por R.

Resultados

De los sitios CpG diferencialmente metilados ($p < 1 \times 10^{-5}$), el 32% presento un estado de hipometilación y el 68% de hipermetilación (Figura 1 y 2); entre las regiones diferencialmente metiladas se encontraron RP11-944L7.4, RP11-84E24.3, RPL13AP3, BIN1, LMF1, NTM, THBS1, SEMA6B, PPIF, KB-1568E2.1, FAM124A, CER1, CAMKV, GDE1, DLGAP4, RP11-415A20.1, ESRRB, C2CD4A, HOXD3 y INPP5A. De estos, BIN1, NTM, SEMA6B, CAMKV y INPP5A han sido previamente asociados a enfermedades neurodegenerativas, incluyendo EP. Finalmente, un análisis multivariado de agrupación por mapa de calor considerando los sitios CpG con mayor diferencia de metilación, mostro una clara separación entre casos (se agruparon 14 de los 16) y controles (se agruparon 15 de los 16) (Figura 3).

Gráfica de volcán

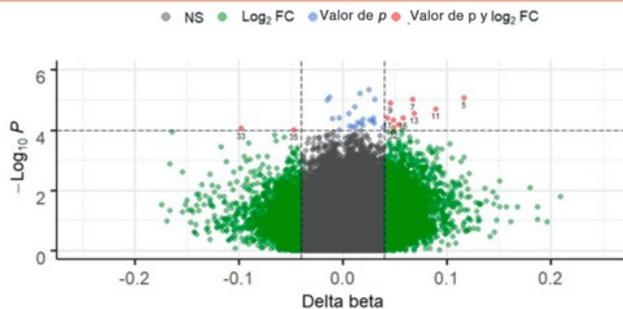


Figura 1. Distribución de los sitios CpG en base a la diferencia de metilación (delta beta) y al valor de p de sujetos con EP comparados con el grupo control (punto de corte de $+0.04$ para delta beta y punto de corte de 1×10^{-4} para p)

Bibliografía

1. Armstrong MJ, et al. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA. 2020;323(6)
2. Adrienne Henderson-Smith, et al. DNA methylation changes associated with Parkinson's disease progression. 2019
3. Meng ShanTan, et al. Bridging integrator 1 (BIN1): form, function, and Alzheimer's disease. Volume 19, Issue 10, October 2013.
4. Wenjia Wang, et al. A Multi-Marker Genetic Association Test Based on the Rasch Model Applied to Alzheimer's Disease. PLOS ONE. 2015
5. Sung Min Son, et al. Thrombospondin-1 prevents amyloid beta-mediated synaptic pathology in Alzheimer's disease. 2015

Gráfica de Manhattan

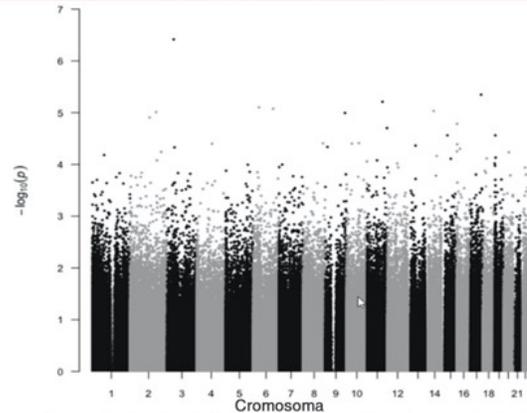


Figura2. Distribución de sitios CpG por cromosoma y diferencia de metilación (valor de p) de sujetos con enfermedad de Parkinson comparados con el grupo control.

Mapa de Calor

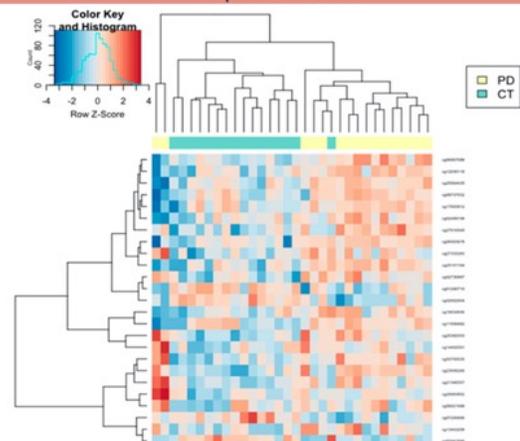


Figura 3. Análisis multivariado de agrupación por mapa de calor considerando los 25 sitios CpG con mayor diferencia de metilación entre el grupo de sujetos con EP y el grupo control.

Conclusiones

Por primera vez se describe en población mexicana los perfiles de metilación de pacientes con EP. Interesantemente, se encontraron diferencias en genes relacionados con plasticidad neuronal, algunos previamente asociados a Alzheimer y EP (3,4,5) y, además, genes de RNAs largos no codificantes, que podrían estar involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. Sumado a esto, nuestros resultados sugieren que los perfiles de metilación tienen un futuro prometedor en la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico de la EP, considerando la capacidad discriminatoria entre casos y controles observada al llevar a cabo un análisis multivariado de agrupación.

GMM-11 Exitoso enfoque multiómico mejora el rendimiento diagnóstico en los errores innatos del metabolismo: Experiencia en Latinoamérica

Carlos Manuel Juaristi Manrique, Centogene GmbH | Yeinny Pilar Guatibonza Moreno, Centogene GmbH | Alethia Villaseñor, Centogene GmbH
| Arndt Rolfs, Centogene GmbH | carlos.manrique@centogene.com

Introducción: El diagnóstico de los errores innatos del metabolismo (EIM) es complejo y requiere estrategias de abordaje seriadas que son costosas, consumen tiempo importante y, a menudo, no son concluyentes. La realización de pruebas genéticas con pruebas bioquímicas complementarias optimiza el rendimiento diagnóstico de los EIM. A partir del 2019, propusimos una estrategia de diagnóstico multiómico (CentoMetabolic®) diseñando un panel que incluía pruebas genéticas para 166 genes seleccionados complementadas con el análisis de actividad de 25 enzimas y 4 biomarcadores.

Objetivo(s): Determinar la tasa de diagnóstico obtenida con este enfoque multiómico (CentoMetabolic®) y caracterizar la cohorte: los datos demográficos, clínicos, genéticos y bioquímicos fueron cuantitativamente analizados.

Material(es) y Método(s): Se reportan las muestras recibidas de Latinoamérica durante marzo a diciembre del 2019, con indicación para CentoMetabolic® y que contaran con consentimiento para el uso de los datos en investigación. Se realizó secuenciación de siguiente generación (NGS) dirigida a 166 genes, analizando variantes identificadas con la información clínica y pruebas bioquímicas complementarias disponibles, para determinar su causalidad.

Resultado(s): 39 muestras correspondieron a pacientes con sospecha de EIM. Tras la secuenciación se obtuvo un diagnóstico genético en 51%, un resultado probable en 28%. En 35% de los casos se implementaron análisis bioquímicos, incrementando la tasa de éxito diagnóstica a 54%. Los análisis bioquímicos permitieron descartar el diagnóstico de sospecha en 2 casos y en 9 casos corroboraron el resultado molecular positivo. Adicionalmente se recibieron 2 muestras de pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de EIM, en ambos se confirmó el estado de portador.

Conclusión(es): El enfoque multiómico utilizado en CentoMetabolic®, aumentó la tasa diagnóstica en pacientes con sospecha de EIM, alcanzando un rendimiento diagnóstico del 54%, además de permitir descartar diagnósticos de sospecha tras un resultado negativo. El panel también fue eficaz para detección de portadores asintomáticos y por tanto podría ser de utilidad en los programas de cribado familiar.



Exitoso enfoque multiómico mejora el rendimiento diagnóstico en los errores innatos del metabolismo: Experiencia en Latinoamérica

Carlos Juaristi-Manrique¹, Pilar Guatibonza-Moreno¹, Alethia Villasenor¹, Arndt Rolfs¹

Introducción: El diagnóstico de los errores innatos del metabolismo (EIM) es complejo y requiere estrategias de abordaje seriadas que por lo general son costosas, consumen tiempo importante y, a menudo, no son concluyentes. En los últimos años, las pruebas bioquímicas y genéticas se han convertido en el estándar para el diagnóstico de los EIM. Se ha propuesto que la realización de pruebas genéticas con pruebas bioquímicas complementarias mejora el rendimiento diagnóstico para los EIM. A partir del 2019, propusimos una estrategia de diagnóstico multiómica (CentoMetabolic[®]) diseñando un panel que incluía pruebas genéticas complementadas con el análisis de actividad enzimática y de biomarcadores¹.

Objetivos:

- Determinar la tasa de diagnóstico obtenida con este enfoque multiómico (CentoMetabolic[®]) en Latinoamérica
- Análisis cuantitativo y cualitativo de los datos demográficos, clínicos, genéticos y bioquímicos de la cohorte

Material y Métodos: Muestras recibidas de Latinoamérica durante el periodo de marzo a diciembre del 2019, con indicación para CentoMetabolic[®] y consentimiento para el uso de los datos en investigación.

Flujo de trabajo



Resultados: Datos demográficos

En total: 39 muestras correspondieron a pacientes con sospecha de EIM (56.4% femeninos, 43.6% masculinos). Los pacientes provenían de 7 países Latinoamericanos: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, México, Panamá y Perú.

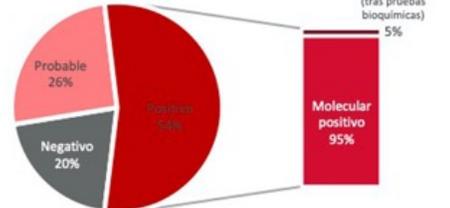


Declaración de conflicto de interés: Este trabajo fue sostenido en parte por CENTOGENE GmbH. Los autores y coautores de este son empleados de CENTOGENE GmbH, Rostock, Alemania.

Resultados: Casos Diagnosticados

ID	ORIGEN	EDAD (años)	SEXO	GEN	EIM	ID	ORIGEN	EDAD (años)	SEXO	GEN	EIM
P1	México	-	M	ARSA	Leucodistrofia Metacromática	P12	Brasil	-	M	HEXA	Enf. Tay-Sachs
P2	Brasil	-	M	CLN6	Lipofuscinosis Neuronal Ceroid tipo 6	P13	Brasil	-	M	HEXA	Enf. Tay-Sachs
P3	Bolivia	7.01	F	CYP21A2	Def. de G6PD	P14	Brasil	14.29	M	HPRT1	Sind. Lesch-Nyhan
P4	Colombia	47.85	F	G6PD	Def. de G6PD	P15	México	-	M	IDS	MPS tipo II
P5	Brasil	2.38	M	G6PD	Def. de G6PD	P16	México	5.85	F	IDUA	MPS tipo I
P6	Brasil	1.81	M	G6PD / SLC7A9	Def. de G6PD / Orotinuria	P17	Brasil	56.14	M	LPPIA	Wolman
P7	Brasil	3.25	F	GALC / G6PD	Brucide / Deficiencia de G6PD	P18	Panamá	3.70	F	MPC1	Niemann pick C
P8	Brasil	-	F	GLB1	GMI gangliosidosis / MPS tipo IVB	P19	Brasil	-	M	SGSH	MPS tipo III
P9	Brasil	-	F	GLB1	GMI gangliosidosis / MPS tipo IVB	P20	Brasil	-	F	TPP1	Lipofuscinosis Neuronal Ceroid 2 / Ataxia Espinoconvulsiva AR 7
P10	Brasil	-	F	GLB1	GMI gangliosidosis / MPS tipo IVB	P21	Argentina	31.82	M	UGT1A1	Sind. de Gilbert
P11	Brasil	-	F	GLB1	GMI gangliosidosis / MPS tipo IVB						

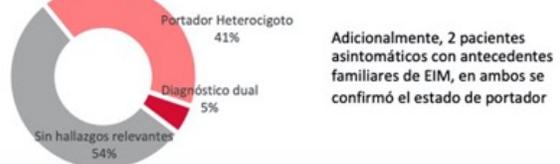
Resultados: Tasa de Diagnóstico



Bioquímica-biomarcador complementarios

- 35% de los casos se beneficiaron de la activación de análisis bioquímicos
- Se alcanzó una tasa de éxito diagnóstico del 54%
- Permitieron descartar el diagnóstico de sospecha en 2 casos
- En 9 casos bioquímica-biomarcador corroboraron resultados moleculares positivos

Variantes P/LP adicionales al hallazgo principal



Conclusiones

El enfoque multiómico utilizado en CentoMetabolic[®]:

- Aumentó la tasa diagnóstica en pacientes con sospecha de EIM (rendimiento diagnóstico del 54%)
- Permitted descartar diagnósticos de sospecha tras un resultado negativo
- También fue eficaz para detección de portadores asintomáticos y por tanto puede ser de utilidad en el cribado familiar.

Referencias:

1. <https://www.centogene.com/diagnostics/metabolic-testing.html>
2. J Inherit Metab Dis. 2019 Jul;42(4):706-727.



www.centogene.com

CLIA #9902049715
Following CLP and GMP guidelines.



GMM-12 Los miomiRNAs circulantes se asocian con la función muscular en la distrofia muscular de Duchenne (DMD)

Christian Ricardo Sánchez Mendoza, HG Dr. Gaudencio Garza CMN La Raza, IMSS | Maricela Rodríguez Cruz, UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund CMN Siglo XXI, IMSS | Eugenia Dolores Ruíz Cruz, HG Dr. Gaudencio Garza CMN La Raza, IMSS | Tomas Almeida Becerril, UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund CMN Siglo XXI, IMSS | Stephanie Yannin Hernández de la Cruz, UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund CMN Siglo XXI, IMSS | José Hilario Martínez Méndez, HG Dr. Gaudencio Garza CMN La Raza, IMSS | cris.sanchezmendoza@gmail.com

Introducción: La DMD es causada por la ausencia de la distrofina, secundaria a mutaciones en el gen DMD lo que conduce a un deterioro progresivo de la función muscular. A pesar del amplio conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad, los métodos de monitoreo y control de la función muscular son limitados. Actualmente, los miomiRNAs (miR-1, miR-133 y miR-206) podrían representar una propuesta útil para apoyar en el manejo de estas limitaciones.

Objetivo(s): Demostrar si existe asociación entre la expresión de los miomiRNAs circulantes con la función muscular en pacientes con DMD.

Material(es) y Método(s): 24 pacientes con DMD (3 a 17 años) fueron seleccionados. Se tomaron medidas antropométricas, se evaluó la función muscular mediante la escala de Vignos y se clasificaron en un grupo ambulatorio y no ambulatorio. En una muestra de sangre se extrajo el RNA total sérico, se sintetizó el cDNA, se cuantificaron los niveles de expresión de los miomiRNAs mediante qRT-PCR y se compararon con el U6 snRNA control de expresión.

Resultado(s): La edad, talla y peso corporal fueron significativamente mayores en el grupo no ambulatorio ($p < 0.05$) en comparación con los pacientes ambulatorios. En el grupo ambulatorio observamos un mayor nivel de expresión de miR-206 y miR-31 ($p < 0.05$), mientras que miR-1 sólo mostró una tendencia ($p = 0.066$) en comparación con los pacientes no ambulatorios. Encontramos una correlación entre la expresión de miR-206 ($r = -0.469$, $p = 0.010$) y miR-31 ($r = -0.399$, $p = 0.027$) con el puntaje de la escala de Vignos.

Conclusión(es): La expresión de los miomiRNAs circulantes es más elevada en los pacientes ambulatorios con DMD, lo que demuestra que sí existe una asociación positiva entre los miomiRNAs y la función muscular. Los miRNAs podrían ser considerados como una alternativa para el monitoreo, progreso y posiblemente respuesta al tratamiento en pacientes con DMD.

LOS MIOMIRNAS CIRCULANTES SE ASOCIAN CON LA FUNCIÓN MUSCULAR EN LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Christian Ricardo Sánchez Mendoza¹, Maricela Rodríguez Cruz², Eugenia Dolores Ruiz Cruz¹, Tomas Almeida Becerril³, Stephanie Yannin Hernández de la Cruz², José Hilario Martínez Méndez¹.
 HG Dr. Gaudencio González Garza, CMN La Raza, IMSS. ¹, Laboratorio de Nutrición Molecular, UIMN, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS. ² CDMX, México.
 ✉ cris-sanchezmendoza@gmail.com, maricela.rodriguez.cruz@gmail.com, draeugenia.ruiz@gmail.com

INTRODUCCIÓN

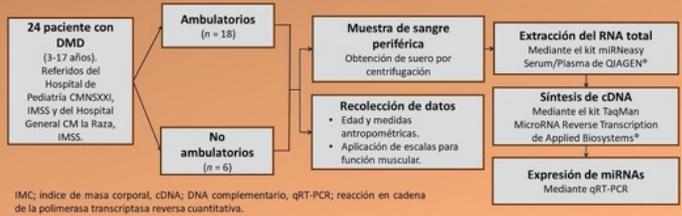
La distrofia muscular de Duchenne (DMD) (MIM 310200), es causada por mutaciones en el gen *DMD* que resultan en ausencia o deficiencia de la proteína distrofina¹. Esta entidad se caracteriza por presentar un deterioro progresivo de la función muscular de inicio en la infancia como resultado de los eventos fisiopatológicos subyacentes. Actualmente, los métodos diagnósticos de la enfermedad están bien establecidos, sin embargo, los parámetros para monitorear la función muscular y la respuesta al tratamiento son limitados. Existe especial atención en la identificación de biomarcadores moleculares para apoyar en el manejo de estas limitaciones².

Los miomiRNAs; miR-1, miR-133 y miR-206; así como el miR-31 tienen un papel central en los procesos de regulación, desarrollo, función y adaptación muscular por lo que son indicadores factibles con un alto potencial pronóstico³. Los estudios realizados a la fecha plantean la posibilidad de utilizar a los miomiRNAs como biomarcadores potenciales para el seguimiento de la enfermedad, sin embargo, han sido cuantificados en pacientes que aún conservan la capacidad muscular, sin incluir a los que han perdido la deambulación, lo cual limita el conocimiento de su expresión durante la evolución de la enfermedad.

OBJETIVO

Demostrar si existe asociación entre la expresión de los miomiRNAs circulantes y miR-31 con la función muscular en pacientes con DMD.

MATERIAL Y MÉTODOS



IMC: índice de masa corporal, cDNA: DNA complementario, qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa cuantitativa.

RESULTADOS

Tabla 1. Edad, antropometría y escala de Vignos en pacientes ambulatorios y no ambulatorios con DMD.

	AMBULATORIOS	NO AMBULATORIOS	VALOR DE p
Edad (años)	6.58 ± 2.57	13.18 ± 1.3	<0.001 ^a
Peso (kg)	17.95 (11.70, 48.8)	39.2 (22.2, 53.4)	0.006 ^b
Talla (cm)	111.09 ± 16.34	150.33 ± 12.81	<0.001 ^a
IMC (percentil)	28.5 (1, 97)	8 (1, 89)	0.171 ^b
Vignos	2 (2, 4)	9 (9, 9)	<0.001 ^a

IMC, índice de masa corporal; ^a t de Student, ^b U Mann-Whitney.

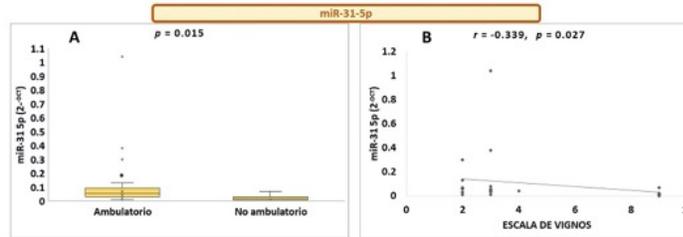


Figura 1. (A) Expresión del miR-31 en pacientes ambulatorios y no ambulatorios y (B) correlación entre la expresión del miR-31 con el puntaje de la escala de Vignos. *Prueba U de Mann-Whitney, *p < 0.05. Correlación de Spearman.

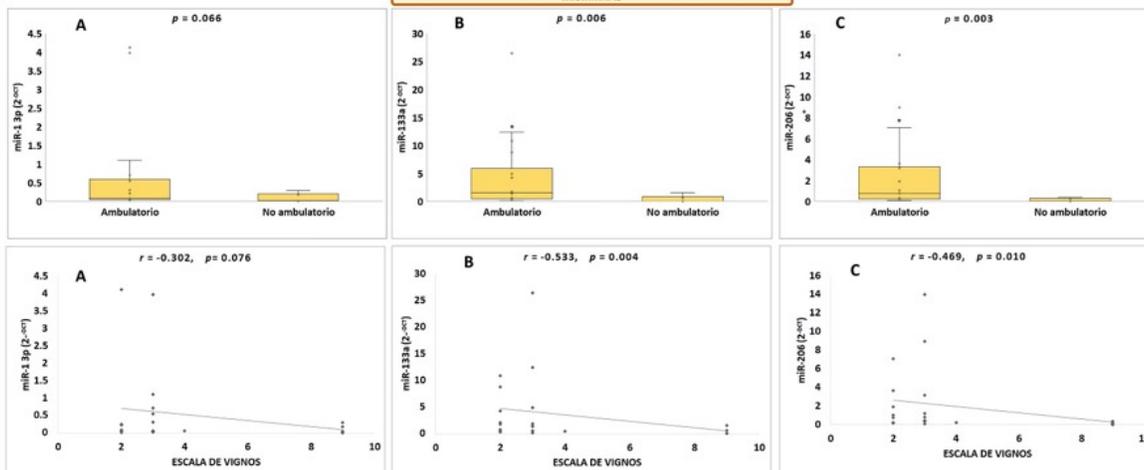


Figura 2. Expresión de los miomiRNAs en pacientes ambulatorios y no ambulatorios con DMD. (A) miR-1, (B) miR-133 y (C) miR-206. *Prueba U de Mann-Whitney, *p < 0.05.

Figura 3. Correlación entre la expresión de los miomiRNAs con el puntaje de la escala de Vignos. (A) miR-1 (B) miR-133 y (C) miR-206. Correlación de Spearman (N = 24).

CONCLUSIONES

- La expresión de los miomiRNAs es alta durante las primeras etapas de la DMD.
- La expresión del miR-133, miR-206 así como del miR-31 fue mayor en los pacientes ambulatorios.
- Los niveles de expresión de estos miRNAs se asocian de manera directa con una mejor función muscular.
- Los miRNAs podrían ser considerados como biomarcadores potenciales de la enfermedad ya que su elevación se relaciona con las condiciones fisiopatológicas subyacentes en etapas iniciales, por lo que se pueden considerar como una alternativa para el seguimiento, progreso y respuesta al tratamiento en pacientes con diferente capacidad funcional muscular en la DMD.

REFERENCIAS

1. Birnkrant, D. J., et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet. Neurology*, 17(3), 251-267.
2. Koutsoulidou, A., et al. (2020). Circulating Biomarkers in Muscular Dystrophies: Disease and Therapy Monitoring. *Molecular therapy. Methods & clinical development*, 18, 230-239.
3. Horak, M., et al. (2016). Muscle-specific microRNAs in skeletal muscle development. *Developmental Biology*, 410(1), 1-13.

GMM-13 Utilidad de la secuenciación del exoma completo: Síndrome de Segawa y Enfermedad de Wilson en un paciente masculino de 1 año de edad

Gabriela Azucena Arenas Pérez, *nidad de Genética. Hospital Ángeles Lomas* | Dora Gilda Mayén Molina, *nidad de Genética. Hospital Ángeles Lomas* | Saúl Garza Morales, *Unidad de Neurodesarrollo, Hospital Español* | Eva Ramírez Arroyo, *nidad de Genética. Hospital Ángeles Lomas* | gabyazucena4@gmail.com

Introducción: Masculino de un año de edad, producto de la Gesta I de padres jóvenes no consanguíneos. Embarazo planeado, normoevolutivo, estudios prenatales normales. Obtenido vía abdominal a las 40.3 SDG, Apgar 9. A los seis meses de edad, posterior a infección de vías áreas superiores inició con movimientos tónicos en pie derecho que progresaron a ambas extremidades, se estableció diagnóstico de ataxia post-infecciosa. Se realizó secuenciación de exoma completo para descartar causas metabólicas de Síndrome Regresivo.

Objetivo(s): Presentación de caso clínico con diagnóstico de Síndrome de Segawa asociado a dos variantes de significado clínico incierto en heterocigosis y hallazgo incidental de Enfermedad de Wilson.

Material(es) y Método(s): Se realizó secuenciación del exoma completo.

Resultado(s): Propositus: Se detectaron dos variantes de significado clínico incierto en heterocigosis: TH c.739G>A p.(Gly247Ser) y c.1370_1372del p.(Thr457_Tyr458delinsAsn) y una variante patogénica en homocigosis ATP7B: c.1934T>G p.(Met645Arg). Se realizó exoma completo en ambos progenitores. Padre: ATP7B c.1934T>G p.(Met645Arg) en heterocigosis y TH c.739G>A p.(Gly 247Ser) en heterocigosis. Madre: ATP7B c.1934T>G p.(Met645Arg) en heterocigosis y TH c.1370_1372del p.(Thr457_Tyr458delinsAsn) en heterocigosis. Se realizó prueba terapéutica con levodopa por un mes con respuesta favorable, actualmente se encuentra en tratamiento con carbidopa-levodopa y levodopa, tiene dos años de edad y camina sin ayuda. En relación al hallazgo incidental de Enfermedad de Wilson, cobre sérico: 4.0 ug/d (3.0-45.0 ug/d), cobre en orina de 24 horas: cobre/Cr: 150 ug/g (10.0-45.0 ug/g CRT), las pruebas de función hepática y ultrasonido abdominal fueron normales.

Conclusión(es): El presente caso revela la importancia de la correlación clínica ante los hallazgos en el estudio de exoma completo en el caso de Segawa y la posibilidad de un diagnóstico temprano ante el hallazgo de enfermedad de Wilson que amerita seguimiento. El asesoramiento genético relacionado con el futuro reproductivo se deberá integrar igualmente en el contexto de los hallazgos clínicos con el estudio realizado.



Utilidad de la secuenciación del exoma completo: Síndrome de Segawa y Enfermedad de Wilson en un paciente masculino de 1 año de edad.

Gabriela Azucena Arenas Pérez **1**, Eva Ramírez Arroyo **1**, Saúl Garza Morales **2**, Dora Gilda Mayén Molina **1**.
1: Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas. **2:** Unidad de Neurodesarrollo, Hospital Español.



Caso clínico:

Masculino de 1 año de edad, producto de la gesta 1 de padres jóvenes no consanguíneos. Embarazo planeado, normoevolutivo, estudios prenatales normales. Obtenido vía abdominal a las 40.3 SDG. Peso: 2890 g (P30-10), Talla: 52 cm (P50), Apgar: 9. A los 6 meses de edad, posterior a infección de vías áreas superiores inicia con movimientos tónicos en pie derecho que progresó a ambas extremidades. Estudio citopatológico de líquido cefalorraquídeo: hipoproteinorraquia, sin crecimiento bacteriano. IRM de encéfalo: normal. EEG en sueño: sin actividad epileptiforme. Desarrollo psicomotor previo a la infección de vías áreas normal. Exploración (14 meses de vida) Peso: 8800 g (<P5), Talla 80 cm (P75), PC: 47 cm (P50). El diagnóstico por neurología pediátrica fue de Ataxia Postinfecciosa, sin embargo inició con deterioro neurológico asociado a hipotonía, regresión de los hitos del desarrollo y dificultad para la deglución con falla de medro. Por lo que se decidió realizar exoma completo para descartar causas metabólicas de Síndrome Regresivo.

Resultados:

Secuenciación del exoma completo:

Gen	Variante	Cigosidad	Clasificación
TH	NM_199292.2:c.739G>A p.(Gly247Ser)	Heterocigosis	Significado clínico incierto
TH	NM_199292.2 c.1370_1372del p.(Thr457_Tyr458delinsAsn)	Heterocigosis	Significado clínico incierto
CFTR	NM_000492.3:c.3808G>A p.(Asp1270Asn)	Heterocigosis	Patogénica
CFTR	NM_000492.3:c.220C>T p.(Arg74Trp)	Heterocigosis	Patogénica
Hallazgo incidental			
ATP7B	NM_000053.2:c.1934T>G p.(Met645Arg)	Homocigosis	Patogénica

Tabla 1. Resultados de la secuenciación del exoma completo del propósitos.

Para corroborar si las variantes en heterocigosis se encontraban en *cis* o *trans* se realizó secuenciación del exoma completo a ambos padres.

Padre: TH c.739G>A p.(Gly247Ser) en estado heterocigoto, CFTR c.3808G>A p.(Asp1270Asn) y c.220C>T p.(Arg74Trp) ambas en estado heterocigoto y ATP7B c.1934T>G p.(Met645Arg) en estado heterocigoto.

- **Madre:** TH c.1370_1372del p.(Thr457_Tyr458delinsAsn) en estado heterocigoto y ATP7B: c.1934T>G p.(Met645Arg) en estado heterocigoto.

Discusión:

Con la secuenciación del exoma completo del padre se confirmó que ambas variantes del gen *CFTR* se encontraban en *cis* por lo que se trató de un alelo complejo descartándose así la posibilidad de Fibrosis Quística.

En relación a las variantes en el gen *TH* se confirmó el estado de portador de ambos padres, debido a que ambas variantes son de significado clínico incierto y la Enfermedad de Segawa o Deficiencia de Hidroxilasa de Tirosina es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, se realizó prueba terapéutica con levodopa por un mes, con respuesta completa al tratamiento, con lo que se confirmó el diagnóstico de Síndrome de Segawa como etiología del síndrome regresivo, hipotonía y distonía. El paciente actualmente se encuentra en tratamiento con carbidopa-levodopa y levodopa, tiene dos años de edad camina sin ayuda y aún presenta retardo de lenguaje.

Como hallazgo incidental en el *propositus* se reportó una variante patogénica en homocigosis en el gen *ATP7B*, confirmándose el estado de portador de ambos padres. Se inició abordaje diagnóstico de Enfermedad de Wilson con: ultrasonido abdominal: hígado 10.3 cm tamaño límite para edad, pruebas de función hepática normales, cobre sérico: 4.0 ug/d (3.0-45.0 ug/d), cobre en orina de 24 horas: cobre/Cr: 150 ug/g (10.0-45.0 ug/g CRT).

Conclusión

El presente caso revela la importancia de la correlación clínica ante los hallazgos del exoma completo en el caso de Enfermedad de Segawa y la posibilidad de un diagnóstico temprano ante el hallazgo de enfermedad de Wilson que amerita seguimiento e intervención temprana para evitar complicaciones.

El asesoramiento genético acerca del futuro reproductivo de la pareja se realizó en relación al riesgo de cada enfermedad de forma independiente y se brindaron opciones reproductivas como el diagnóstico genético preimplantación.

GMM-14 Variante (106329183_106736911)x3 en el gen INF2 en un paciente con Charcot-Marie-Tooth con afectación de extremidades superiores

Víctor Ulises Rodríguez Machuca, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara | Mireya Orozco Vela, Unidad de Citogenética, Nuevo Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca | Alejandro Sinhué Brukman Jiménez, Unidad de Citogenética, Nuevo Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca | Jorge Román Corona Rivera, Servicio de Genética Médica, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Men | Alfredo Corona Rivera, Unidad de Citogenética, Nuevo Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca | Lucina Bobadilla Morales, Unidad de Citogenética, Nuevo Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca | vu.rodriguez11@gmail.com

Introducción: La Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) engloba un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por polineuropatía de tipo motor y sensitivo (1). La mayoría de estos trastornos exhibe un patrón de herencia autosómico dominante y se clasifican respecto a estudios de neuro conducción en 3 grandes grupos: CMT-1 o desmielinizante, CMT-2 o axonal y CMT-DI o intermedia desmielinizante-axonal. (1–3). La enfermedad de CMT intermedia dominante tipo E (CMTDIE) se define por las características neurológicas de CMT, que incluyen debilidad y atrofia de los músculos distales y pérdida sensorial distal con, junto a las características de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), incluida la proteinuria y la progresión a enfermedad renal crónica terminal temprana (4–6). Es característico además de la deformidad en miembros pélvicos y el involucramiento de las manos (4).

Objetivo(s): Presentar un paciente con CMTDIE e involucramiento de las extremidades superiores y la variante 14q32.33(106329183_106736911)x3.

Material(es) y Método(s): Resumen Clínico. Paciente masculino de 32 años de edad. Padres no consanguíneos, no existe historia familiar de malformaciones o síndromes a excepción de hermano gemelo similarmente afectado. Desarrollo psicomotor de evolución normal hasta los 5 años, donde inicia con marcha inestable con múltiples caídas y posterior deterioro neuromuscular. A la exploración física no presenta dismorfias faciales características. Presencia de lesiones tipo angioqueratomas en frente y tórax antero-posterior. Extremidades superiores con fuerza disminuida e hiporreflexia, manos en garra. Arreflexia y abolición de fuerza en miembros inferiores, pie cavo. Atrofia muscular generalizada.

Material y métodos. Estudios paraclínicos muestran afectación neuromuscular. Pruebas de función renal normales. Se realiza cariotipo, determinación de STRs y microarreglos.

Resultado(s): Cariotipo: 46,XY. Resultado microarreglos arr[GRCh37]14q32.33(106329183_106736911)x3 compatible con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo E.

Conclusión(es): Son pocos los casos de CMTDIE. Es infrecuente encontrar manos en garra como lo presenta el paciente, aunque está descrito (4). Algunas fuentes reportan que existe proteinuria y desarrollo de enfermedad renal crónica temprana, sin embargo nuestro paciente no presentaba mayor afectación renal (6,7).



Universidad de Guadalajara
 Centro Universitario de Ciencias de la Salud
 Unidad de Citogenética, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca"



VARIANTE (106329183_106736911)x3 EN EL GEN INF2 EN UN PACIENTE CON CHARCOT MARIE-TOOTH CON AFECTACIÓN DE EXTREMIDADES SUPERIORES.

Victor Ulises Rodríguez Machuca¹, M.D.; Mireya Orozco Vela^{1,2}, M.D.; Alejandro Sinhué Brukman Jiménez^{1,2}, M.D.; Jorge Román Corona Rivera³, M.D., Ph.D.; Alfredo Corona Rivera^{1,2}, Ph.D. Lucina Bobadilla Morales^{1,2}, M.D., Ph.D 1) Laboratorio de Genética y Genómica, Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara 2) Unidad de Citogenética, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco. 3) Centro de Registro e investigación sobre anomalías congénitas, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: vu.rodriguez11@gmail.com, lucinabo@gmail.com.

Palabras clave: Charcot Marie-Tooth, variante, extremidades superiores.

Introducción. La Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) engloba un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por polineuropatía de tipo motor y sensitivo (1). La mayoría de estos trastornos exhibe un patrón de herencia autosómico dominante y se clasifican respecto a estudios de neuroconducción en 3 grandes grupos (Cuadro 1).

La enfermedad de CMT intermedia dominante tipo E (CMTDIE) presenta las características neurológicas de CMT, incluyendo debilidad y atrofia de los músculos distales y pérdida neuro-sensorial distal, junto a manifestaciones de enfermedad renal crónica a temprana edad (proteinuria, glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF) (4-6). Es característico además de la deformidad en miembros pélvicos, el involucramiento de las manos, observando una apariencia/disposición "en garra" (4).

	CMT-1	CMT-2	CMT-DI	CMT-RI
Tipo de neuropatía	Desmielinizante	Axonal	Intermedio	
Velocidad de neuroconducción	<35 m/s	>45 m/s	35-45 m/s	

Objetivo. Presentar un paciente con CMTDIE e involucramiento de las extremidades superiores y la variante 14q32.33 (106329183_106736911)x3.

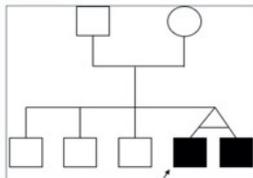


Figura 1. Árbol genealógico del paciente

Resumen Clínico. Paciente masculino de 32 años de edad. Padres no consanguíneos, no existe historia familiar de malformaciones o síndromes a excepción de hermano gemelo similarmente afectado (Figura 1). Desarrollo psicomotor de evolución normal hasta los 5 años, posterior deterioro neuromuscular. A la exploración física se observan extremidades superiores con fuerza disminuida e hiporreflexia, manos en garra. Arreflexia y abolición de fuerza en miembros inferiores. Atrofia muscular generalizada (Figura 2).

Material y métodos. Laboratoriales de rutina, Estudios de neuroconducción, resonancia magnética nuclear, realización de cariotipo, determinación de STRs y microarreglos.

Resultados. EGO y Qs función renal conservada, no evidencia de proteinuria: EMG: VNC <15 m/s, polineuropatía sensitiva y motora, desmielinizante crónica, de tipo hereditario. RMN: pérdida difusa del parénquima cerebral en ambos hemisferios, dilatación de ventrículos laterales. Cariotipo: 46,XY. STRs: búsqueda de marcadores en 2 alelos de los gemelos fueron idénticos (figura 3). Microarreglos: arr[GRCh37] 14q32.33(106329183_106736911)x3 compatible con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo E (figura 4).

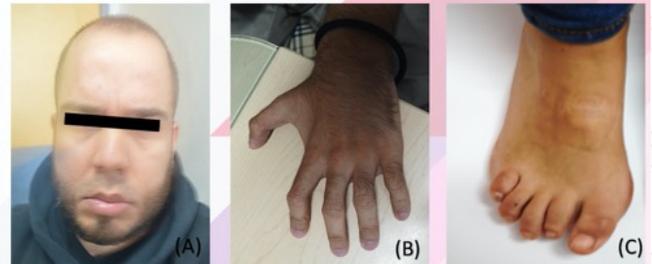


Figura 2. Fotografías del paciente en estudio. (A) El paciente no presenta dismorfias faciales características, hay presencia de lesiones tipo angioqueratomas en frente y tórax antero-posterior. El paciente presenta paroxismos de dolor intenso. (B) se muestra mano del paciente en hiperextensión, evidenciando la posición "en garra", (C) imagen donde se aprecia pie cavo y braquidactilia tipo E.

Marcador	Gemelo 1		Gemelo 2	
	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 1	Alelo 2
D8S1179	12	13	12	13
S21S11	31.2	31.2	31.2	31.2
D7S820	11	12	11	12
CSF1PO	10	12	10	12
D3S1358	16	17	16	17
TH01	7	9	7	9
D13S317	10	11	10	11
D16S539	10	11	10	11
D2S1338	17	21	17	21
D19S433	14	15.2	14	15.2
Vwa	17	18	17	18
TPOX	11	11	11	11
D18S51	12	23	12	23
D5S818	11	13	11	13
FGA	20	21	20	21
Amel	X	Y	X	Y

Figura 3. La búsqueda de STRs en los gemelos arrojó un resultado idéntico entre ellos.

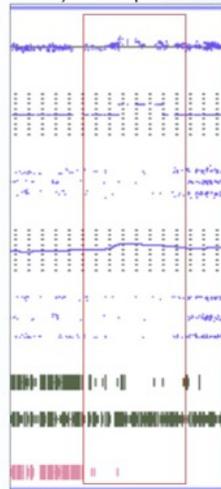


Figura 4. Extracto del microarreglo realizado al paciente, ganancia en la región 14q32.33

Conclusiones. Son pocos los casos reportados de CMTDIE. Es infrecuente encontrar manos en garra como lo presenta el paciente, aunque está descrito (4). En la literatura se ha reportado que en esta variante de CMT existe proteinuria y desarrollo de enfermedad renal crónica temprana, sin embargo nuestro paciente no presentaba afectación renal (6,7).

Bibliografía.

- Bird TD. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview [Internet]. GeneReviews®. 1998 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301532>
- El-Abassi R, England JD, Carter GT. Charcot-Marie-Tooth disease. An overview of genotypes, phenotypes, and clinical management strategies. PM and R. 2014.
- Stojkovic T. Hereditary neuropathies: An update. Revue Neurologique. 2016.
- OMM # 614455 CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE, DOMINANT INTERMEDIATE E: CMTDIE. 2020. Available from: <https://www.omim.org/entry/614455>
- Weizmann Institute of Science. The MalaCards human disease database. Charcot-Marie-Tooth Disease, Dominant Intermediate E (CMTDIE) [Internet]. 2020. Available from: https://www.malacards.org/card/charcot_marie_tooth_disease_dominant_intermediate_e
- Boyer O, Nevo F, Plaisier E, Funalot B, Gribouval O, Benoit G, et al. RNF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. N Engl J Med. 2011.
- Hanson PA, Farber RF, Armstrong RA. Distal muscle wasting, axonitis, and death. Neurology. 1976.

GMM-15

Variante c.8143C>T en el gen ATM en una paciente con Linfoma no Hodgkin. Reporte de caso

Idalid Cuero Quezada, Universidad de Guadalajara | Lucina Bobadilla Morales, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" | Mireya Orozco Vela, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" | S. Alejandro Brukman Jiménez, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" | Román Corona Rivera, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" | Alfredo Corona Rivera, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" | M. Donovan Martín Albarrán, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" | Felipe Bustos, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" | idalidcuero95@gmail.com

Introducción: Los linfomas son neoplasias linfoides, su pronóstico depende del tipo histológico, factores clínicos y características moleculares. El Linfoma no Hodgkin es una neoplasia maligna de células B, T o NK. El Linfoma de Hodgkin, neoplasia de ganglio linfático de células B que presenta células de Reed-Sternberg.

Objetivo(s): Presentar un caso con diagnóstico inicial de Linfoma no Hodgkin y recaída Linfoma de Hodgkin que presenta la variante c.8143C>T del gen ATM.

Material(es) y Método(s): Reporte clínico. Femenino de 18 años, antecedentes familiares de cáncer de SNC. Inicia con síntomas a los 14 años con cuadros de vías respiratorias superiores, fiebre, tos, dolor en mandíbula, se realiza extracción de piezas dentales, se diagnostica como histiocitoma; a los 15 años presenta adinamia, pérdida de peso, ganglios cervicales incrementados, se toma biopsia obteniendo el resultado de Linfoma no Hodgkin de células T CD20(-), CD3(+), CD30(+), CD15(+), LMP-1(-), Langerinas(-), MUM-1(-). Inicia con protocolo BFM-90, por falla de función renal se cambió al protocolo CHOP. La evolución fue estable y permaneció en mantenimiento hasta los 17 años cuando presenta disnea, síntomas B y palidez generalizada, se corrobora recaída por medio de biopsia de masa mediastinal con resultado de Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta CD20(+) en el 80% de las células Reed-Sternberg. Cariotipo por bandejo GTG de médula ósea resultó normal, se buscan mutaciones en genes de cáncer familiar mediante el panel CentoCancer®.

Resultado(s): La secuenciación identificó la variante en el gen ATM c.8143C>T p.(Leu2715Phe), variante de significado incierto.

Conclusión(es): Mutaciones en ATM se han relacionado con riesgo de cáncer, las variantes patogénicas se han reportado en células tumorales y germinales de diversos tipos de leucemia y linfomas. La búsqueda de variantes es importante para la estratificación del riesgo de los pacientes. Este trabajo permite sumar la variante del gen ATM c.8143C>T como clasificación patogénica.



VARIANTE c.8143C>T EN EL GEN ATM EN UNA PACIENTE CON LINFOMA NO HODGKIN. REPORTE DE CASO



Idalid Cuero-Quezada¹, Lucina Bobadilla-Morales^{1, 2}, Mireya Orozco-Vela², S. Alejandro Brukman-Jiménez², Román Corona-Rivera^{1, 2}, Alfredo Corona-Rivera^{1, 2}, M. Donovan Martínez-Albarrán². 1) Laboratorio Genética y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara 2) Unidad de Citogenética, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco.
e-mail: idalidcuero95@gmail.com; lucinabo@gmail.com

Palabras clave: variante, ATM, Linfoma

Introducción. Los linfomas son neoplasias linfoides, su pronóstico depende del tipo histológico, factores clínicos y características moleculares.¹ El Linfoma no Hodgkin es una neoplasia maligna de células B, T o NK.² El Linfoma de Hodgkin, neoplasia de ganglio linfático de células B presenta células de Reed-Sternberg.

Objetivo. Presentar un caso con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin y presencia de segundo tumor primario, Linfoma de Hodgkin, que presenta la variante c.8143C>T del gen ATM.

Reporte clínico. Paciente femenino de 18 años con antecedentes familiares de cáncer (Figura 1). Inicia con síntomas a los 14 años con cuadros de vías respiratorias superiores, fiebre, tos, dolor en mandíbula, se realiza biopsia la cual es diagnóstica como histiocitoma; a los 15 años presenta adinamia, pérdida de peso, ganglios cervicales incrementados de los cuales se toma biopsia obteniendo el resultado de Linfoma no Hodgkin de células T CD20-, CD3+, CD30+, CD15+, LMP1-, Langerinas-, MUM1-. La evolución fue estable y permaneció en mantenimiento hasta los 17 años cuando presenta disnea, síntomas B y palidez generalizada, se corrobora presencia de una segunda neoplasia linfóide por medio de biopsia de masa mediastinal con resultado de Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta CD20(+) en el 80% de las células Reed-Sternberg.

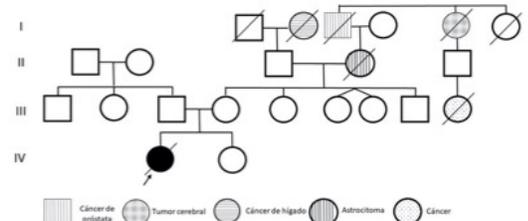


Figura 1. Árbol genealógico de la propósita

Material y método. Cariotipo por bandeado GTG de médula ósea y FISH CEP8, MYC e IGH resultaron normales (Figura 2), se buscan mutaciones en genes de cáncer familiar mediante el panel CentoCancer® (Tabla 1).

Resultados.

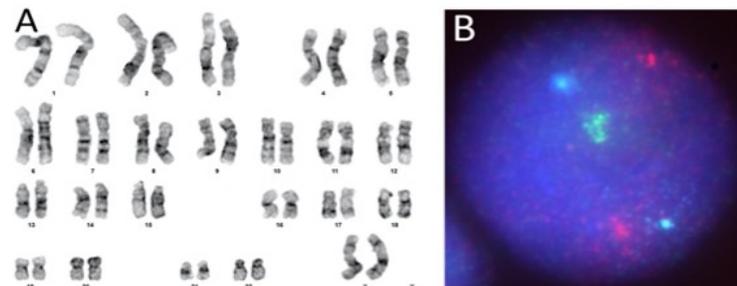


Figura 2. A) Cariotipo con resultado 46,XX. B) FISH con resultado Nuc ish(CEP8,MYC,IGH)x2[200]

Discusión. Mutaciones en ATM se han relacionado con riesgo a presentar cáncer, especialmente neoplasias linfoides.⁴ Las variantes patogénicas se han reportado tanto en células tumorales y células germinales en diversos tipos de leucemia y linfoma.⁵ La búsqueda de variantes es importante para la estratificación del riesgo de los pacientes.

Conclusiones. Este trabajo permitirá sumar la variante del gen ATM c.8143C>T como clasificación patogénica.

Agradecimientos. Al apoyo del Programa PROINEP de la Universidad de Guadalajara.

GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALELICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
ATM	Chr11(GRCh37):g.108205828C>T NM_000051.3:c.8143C>T p.(Leu2715Phe) Exón 55	Het	PolyPhen: Probablemente deletérea Align-GVGD: C15 SIFT: Deletérea MutationTaster: Patogénica Conservación: nt alta/aa alta	gnomAD: - ESP: - 1000 G: - CentoMD: -	Cambio de sentido Significado incierto (clase 3)

Tabla 1. Resultado de análisis de CentoCancer® panel

Referencias. 1) Jiang, M., Bennani, N. N., & Feldman, A. L. (2017). Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. Expert review of hematology, 10(3), 239-249. 2) Ansell S. M. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic proceedings, 90(8), 1152-1163. 3) Salpante SJ, Mealliffe ME, Wechsler J, et al. Mutations in a gene encoding a midbody leich protein in familial and sporadic classical Hodgkin lymphoma lead to binucleated cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(35):14920-14925. 4) Vorechovsky, I., Luo, L., Dyer, M. J., Catovsky, D., Amlot, P. L., Yaxley, J. C., Foroni, L., Hammarström, L., Webster, A. D., & Yullie, M. A. (1997). Clustering of missense mutations in the ataxia-telangiectasia gene in a sporadic T-cell leukaemia. Nature genetics, 17(1), 96-99. 5) Gatti R, Perlman S. Ataxia-telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Lozano, A., (2002). Enfermedad de Hodgkin. OFFARM. 21(5).

GRP-01 Proteoma prenatal de trisomías 13, 18 y síndrome de Turner usando nano UPLC Q-TOF MS/MS

Graciela Areli López Uriarte, *Facultad de Medicina UANL* | Víctor Manuel Torres de la Cruz, *Facultad de Medicina UANL* | Carlos Horacio Burciaga Flores, *Facultad de Medicina UANL* | María Magdalena Medina Aguado, *Hospital de Especialidades León* | Gloria Beatriz García Castañeda, *Facultad de Medicina UANL* | Liliana Nayeli Romero Gutiérrez, *Facultad de Medicina UANL* | Laura Elia Martínez de Villarreal, *Facultad de Medicina UANL* | graciellini@hotmail.com

Introducción: Las aneuploidías representan ~75% de las pérdidas de la primera mitad del embarazo. Su cálculo de riesgo se basa en: edad materna, marcadores bioquímicos, ecográficos y en el análisis del ADN libre fetal. Las nuevas tecnologías en proteómica detectan proteínas de origen placentario y fetal. La determinación del proteoma sérico materno es una herramienta prometedora para identificar potenciales biomarcadores en el diagnóstico prenatal.

Objetivo(s): Caracterizar el proteoma del suero materno en el segundo trimestre del embarazo con trisomías (T) 13, T18 y Turner, y compararlo con el de embarazos sanos y mujeres no gestantes, para encontrar nuevos biomarcadores, utilizando nanocromatografía líquida de ultra rendimiento.

Material(es) y Método(s): Se obtuvieron muestras de sangre de 31 mujeres: a) 12 no embarazadas, b) 10 embarazadas con feto sano por ultrasonido y c) 9 de fetos con alguna aneuploidía. Se depletaron de albúmina e IgG, luego fueron sometidas a desalado y digestión con tripsina; el procesamiento fue realizado por nanoUPLC MS/MS (Micromass Q-TOF Waters®), el análisis de expresión de datos con Mass Lynx 4.1 y ProteinLynx Global Server 3.0, el reconocimiento de péptidos con algoritmo MASCOT y la base de datos UNIPROT-Swissprot.

Resultado(s): Las 9 aneuploidías fueron: 4 casos con Turner, 2 casos con T13 y 3 con T18. Las proteínas del grupo Turner tienen un papel en la unión célula-célula y formación de la piel (p.ej.cadherina 4); las proteínas de control metabólico y tumorigénesis predominan en T13 y T18 (p.ej.brevican). Las proteínas destacadas en los grupos de embarazadas, fueron aquellas involucradas en la adhesión celular durante la hemostasia y regulación de la presión arterial (p.ej.vitronectina), encontrándose menos representadas en el suero de las no gestantes.

Conclusión(es): Se identificaron diferentes perfiles proteómicos en los grupos estudiados; estos hallazgos podrían explicar la alta tasa de pérdidas de embarazos por aneuploidías de forma espontánea y permitirnos comprender la fisiopatología prenatal de estas condiciones.



Proteoma prenatal de trisomías 13, 18 y síndrome de Turner usando nano UPLC Q-TOF MS/MS

Graciela Arellí López-Uriarte, Víctor Manuel Torres de la Cruz, Carlos Horacio Burciaga Flores, María Magdalena Medina Aguado, Liliana Nayeli Romero Gutiérrez, Gloria Beatriz García Castañeda, Laura Elia Martínez de Villarreal



Departamento de Genética, Facultad de Medicina-Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León

Palabras clave: diagnóstico prenatal, aneuploidías, proteómica
graciellini@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las aneuploidías representan ~75% de las pérdidas de la primera mitad del embarazo. Su cálculo de riesgo se basa en: edad materna, marcadores bioquímicos, ecográficos y en el análisis del ADN libre fetal. Las nuevas tecnologías en proteómica detectan proteínas de origen placentario y fetal. La determinación del proteoma sérico materno es una herramienta prometedora para identificar potenciales biomarcadores en el diagnóstico prenatal.

OBJETIVO

Caracterizar el proteoma del suero materno en el segundo trimestre del embarazo con trisomías (T) 13, T18 y Turner; comparar con el proteoma de embarazos sanos y de mujeres no gestantes, para encontrar nuevos biomarcadores, utilizando nanocromatografía líquida de ultra rendimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvieron muestras de sangre de 31 mujeres: a) 12 no embarazadas, b) 10 embarazadas con feto sano por ultrasonido y c) 9 de fetos con alguna aneuploidía. Se depletaron de albúmina e IgG, luego fueron sometidas a desalado y digestión con tripsina; el procesamiento fue realizado por nanoUPLC MS/MS (Micromass Q-TOF Waters®), el análisis de expresión de datos con Mass Lynx 4.1 y ProteinLynx Global Server 3.0, el reconocimiento de péptidos con algoritmo MASCOT y la base de datos UNIPROT-Swissprot.

RESULTADOS

Las 9 aneuploidías fueron: 4 casos con Turner, 2 casos con T13 y 3 con T18. Las proteínas del grupo Turner tienen un papel en la unión célula-célula y formación de la piel (p.ej.cadherina 4); las proteínas de control metabólico y tumorigénesis predominan en T13 y T18 (p.ej.brevican). Las proteínas destacadas en los grupos de embarazadas, fueron aquellas involucradas en la adhesión celular durante la homeostasis y regulación de la presión arterial (p.ej.vitronectina), encontrándose menos representadas en el suero de las no gestantes. Se elaboraron gráficos de interactoma, para observar las relaciones que mantienen las proteínas halladas, y de esta forma establecer a cuál ruta biológica pertenecen (Figura 1).

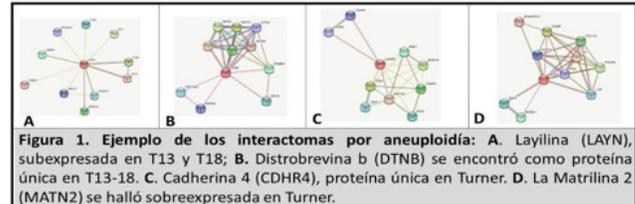


Figura 1. Ejemplo de los interactomas por aneuploidía: A. Layilina (LAYN), subexpresada en T13 y T18; B. Distrobrevina b (DTNB) se encontró como proteína única en T13-18. C. Cadherina 4 (CDHR4), proteína única en Turner. D. La Matrilina 2 (MATN2) se halló sobreexpresada en Turner.

Cada grupo mostró diferentes perfiles de proteínas únicas (Tabla 1). Algunas proteínas son compartidas entre todas las aneuploidías (homeostasis neuronal, proteínas estructurales).

Tabla 1. Potenciales biomarcadores por aneuploidía.

Ruta biológica	T13 y T18	Turner
Coagulación y complemento (angiogénesis*)		-Receptor 10 C-C de quimiocinas * D
Respuesta inmune *Inflamación/cicatrización		-Receptor 10 C-C de quimiocinas D -Proepiregulina * U
Tumorigénesis	-MDM2 U -Brevican U -Ras GTPasa U	
Proteínas de unión y estructurales	-Distrobrevina (18q12) U	-Matrilina 2 S -Protocadherina alpha-6 S -Plexina-B2 S -Cadherina 4 U
Señalización intracelular	-Diacilglicerol cinasa (13q14) U -Kielina U -Helicasa SKI2W S	
Ciclo celular	-Proteína ZC3H13 (13q14) D -Helicasa SKI2W S -MAP4 S	-Granulina S -MAP1S U
Embriogénesis	-Helicasa SKI2W S	-Granulina S -Hepatocyte growth factor receptor S
Homeostasis neuronal	-Layilina D	-Plexina-B2 S
Envejecimiento	-MT-ATP6 D	
Número de proteínas	10	9

U: proteína única. S: proteína sobreexpresada. D: proteína subexpresada. * En dos rutas biológicas

CONCLUSIONES

Se identificaron diferentes perfiles proteómicos en los grupos estudiados; estos hallazgos podrían explicar la alta tasa de pérdidas de embarazos por aneuploidías de forma espontánea y permitirnos comprender la fisiopatología prenatal de estas condiciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Hook EB. Ultrasound and fetal chromosome abnormalities. 1992.Lancet. Oct 31;340(8827):1109.
- Grether González P, Aguinaga Ríos M. Tamiz genético prenatal: marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres. Ginecol Obstet Mex 2009; 77(2): 527-546.
- Mange A, et al. (2008). Proteomic profile determination of autosomal aneuploidies by mass spectrometry on amniotic fluids, Proteome Science, 6:1.
- Atton, G., Gordon, K., Brice, G., Keeley, V., Riches, K., Ostergaard, P., Mortimer, P. Mansour, S. (2015). The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review. European journal of human genetics: EJHG, 23(12), 1634-9.
- Narasimhan K, et al. Maternal serum protein profile and immune response protein subunits as markers for non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21, 18, and 13. 2013. Prenat. Diagn; 33: 223-231.
- Koliakxi A, et al. Potential Biomarkers for Turner in Maternal Plasma: Possibility for Noninvasive Prenatal Diagnosis, Journal of Proteome Research 2010; 9, 5164-5170.
- Hsu TY, et al. Two-Dimensional Differential Gel Electrophoresis to Identify Protein Biomarkers in Amniotic Fluid of Edwards Syndrome (Trisomy 18) Pregnancies. PLoS One 2016. 11;11(1): e0145908.

GYA-01

Hipertrichosis Universalis Síndrome de Ambras en el Arte, reporte de una familia

Mario Rene Romero Gonzalez, jubilado | quasipoeta@gmail.com

Introducción: La Hipertrichosis universal congénita tipo Ambras HTC1 cursa con hipertrichosis en la cabeza, cara, pabellones auriculares, cuello, tronco y extremidades, respetando las palmas de las manos, las plantas de los pies y las mucosas; se puede acompañar de dismorfias faciales y orales. Como padecimiento raro le corresponde el número 1023 del catálogo de las enfermedades raras, de una prevalencia muy baja $<1 / 1\,000\,000$. El primer caso conocido fue en el siglo XVI, en la isla Tenerife. En 1993 Baumeister hará el primer reporte de un caso de HTC1. En OMIM reportada como #145701, HTC1, 8q224.

Objetivo(s): Presentar el fenotipo del material histórico de una familia, con rasgos clínicos de una HTC1.

Material(es) y Método(s): Material fotográfico (retratos) del siglo XVI del Museo del Castillo de Ambras, Innsbruck, Austria y Árbol Genealógico. Método. Descriptivo: revisión por observación del fenotipo de los afectados.

Resultado(s): Caso índice: propósito masculino, su esposa francesa, seis descendientes, de los cuales, solo tres presentarán manifestaciones clínicas semejantes a las del padre. Hallazgos clínicos: en el padre I-1: hipertrichosis que abarca toda la región de la cara, manos y tercio distal de los antebrazos, respetando labios y párpados; en tres de sus hijos: II-1, II-2; II4, la hipertrichosis solo está presente en la cara.

Conclusión(es): El presente caso familiar de una HTC1 es una muestra de la expresión de un patrón autosómico dominante, siendo relevante la evidencia pictórica que permitió su reconocimiento. La búsqueda de entidades semejantes o afines en esta patología sigue abierta, pues la presencia de hipertrichosis es de una expresión variable y sujeta a un correcto diagnóstico. Nos seguirá cautivando la búsqueda de casos como el presente. Debemos seguir cultivando en las nuevas generaciones del personal de la salud, el gusto por descubrir la estrecha relación de la medicina con el arte.



52 ANIVERSARIO

HIPERTRICOSIS UNIVERSALIS SÍNDROME DE AMBRAS EN EL ARTE, REPORTE DE UNA FAMILIA MARIO RENE ROMERO GONZÁLEZ CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO quasipoeta@gmail.com



INTRODUCCIÓN

LA HIPERTRICOSIS UNIVERSAL CONGÉNITA TIPO AMBRAS (HTC1)^{1,2}. CURSA CON HIPERTRICOSIS EN LA CABEZA, CARA, PABELLONES AURICULARES, CUELLO, TRONCO Y EXTREMIDADES RESPETANDO LAS PALMAS DE LAS MANOS, LAS PLANTAS DE LOS PIES Y LAS MUÇOSAS, SE PUEDE ACOMPAÑAR DE DISMORFAS FACIALES Y ORALES^{3,6}. COMO PADECIMIENTO RARO LE CORRESPONDE EL NÚMERO 1023 DEL CATÁLOGO DE LAS ENFERMEDADES RARAS³ DE UNA PREVALENCIA MUY BAJA <1 / 1 000 000⁴. EL PRIMER CASO CONOCIDO FUE EN EL SIGLO XVI, EN LA ISLA TENERIFE^{4,5}. EN 1993 BAUMEISTER² HARÁ EL PRIMER REPORTE DE UN CASO DE HUC³. EN OMIM REPORTADA COMO #145701, HTC1, 8q22¹. OBJETIVO. PRESENTAR EL FENOTIPO DEL MATERIAL HISTÓRICO DE UNA FAMILIA, CON RASGOS CLÍNICOS DE UNA HTC1.

MATERIAL

MATERIAL FOTOGRAFÍCO (RETRATOS) DEL SIGLO XVI DEL MUSEO DEL CASTILLO DE AMBRAS, INNSBRUCK, AUSTRIA Y ÁRBOL GENEALÓGICO.

MÉTODO

DESCRIPTIVO: REVISIÓN POR OBSERVACIÓN DEL FENOTIPO DE LOS AFECTADOS.

RESULTADOS.

PRESENTAMOS LOS HALLAZGOS DESCRIPTIVOS DEL FENOTIPO DE CUATRO PERSONAJES, CON MANIFESTACIONES SEMEJANTES. CASO ÍNDICE, UN PROPOSITO MASCULINO DE TENERIFE, SU ESPOSA FRANCESA, SEIS DESCENDIENTES DE LOS CUALES, SOLO TRES PRESENTARÁN MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEMEJANTES A LAS DEL PADRE. HALLAZGOS CLÍNICOS: EN EL PADRE I-1: HIPERTRICOSIS QUE ABARCA TODA LA REGIÓN DE LA CARA, MANOS Y TERCIO DISTAL DE LOS ANTEBRAZOS, RESPETANDO LABIOS Y PÁRPADOS; EN TRES DE SUS HIJOS: II-1, II-2, II-4, LA HIPERTRICOSIS SOLO ESTÁ PRESENTE EN LA CARA.



PETRUS GONSALVUS
HIPERTRICOSIS UNIVERSALIS
SÍNDROME DE AMBRAS

RESUMEN ÁRBOL GENEALÓGICO SÍNDROME DE AMBRAS



PETRUS GONSALVUS Y SU ESPOSA CATHERINE



PETRUS GONSALVUS Y FAMILIA



II-1 MADELINE GONSALVUS



II-2 ENRICO GONSALVUS



II-4 ANTONIETTA GONSALVUS

CONCLUSIONES

EL PRESENTE CASO FAMILIAR DE UNA HTC1 TIENE UN PATRÓN AUTOSÓMICO DOMINANTE. LA BÚSQUEDA DE ENTIDADES AFINES EN ESTA PATOLOGÍA ESTÁ ABIERTA, PUES LA PRESENCIA DE HIPERTRICOSIS ES DE UNA EXPRESIÓN VARIABLE Y SUJETA A UN CORRECTO DIAGNÓSTICO, DEBEMOS SEGUIR CULTIVANDO EN LAS NUEVAS GENERACIONES DEL PERSONAL DE LA SALUD, EL GUSTO POR DESCUBRIR LA ESTRECHA RELACIÓN DE LA MEDICINA CON EL ARTE.

DISCUSIÓN

SI BIEN EN ESTA ENTIDAD OBSERVAMOS UNA EXPRESIVIDAD CLÍNICA VARIABLE LLAMA LA ATENCIÓN QUE FUERON RETRATADOS DE ACUERDO A LA ÉPOCA, PUES ERA COMÚN QUE EL CUELLO Y LAS EXTREMIDADES QUEDARAN CUBIERTAS⁵. EN LA LITERATURA SE REPORTAN CUATRO HIJOS AFECTADOS DE LOS SEIS QUE TUVO, SOLO HAY RETRATO DE TRES Y DE UN NIETO DEL CUAL, NO SE LOGRÓ CONSEGUIR EL MATERIAL⁵. DESDE EL PUNTO DE VISTA ÉTICO, PARA LA ÉPOCA EN QUE VIVIERON LOS AFECTADOS, INFLUIRÍA LA TRANSICIÓN DEL MEDIOEVO AL INCIPIENTE RENACIMIENTO. EL PENSAMIENTO MÁGICO PREVALECE EN ASOCIANDO A LOS NACIDOS CON DEFECTOS FÍSICOS, UNA INFLUENCIA DEMONIACA LIGADA AL MALO, POR MAL DE OJO, ENTRE OTROS^{5,6}. SERÁN VISTOS COMO "HOMBRE LOBO", O "EL SALVAJE GENTILHOMBRE"⁵. PETRUS GONSALVUS, VIVIRÁ HASTA LOS 10 AÑOS DE EDAD EN TENERIFE, PUES SERÍA LLEVADO A LA CORTE DE FRANCIA Y EL REY ENRIQUE II, TOMARÍA LA DECISIÓN DE BRINDARLE UNA EDUCACIÓN PARA NO MOSTRARLO ANTE LA NOBLEZA COMO UNA MERA CURIOSIDAD, CONVIRTIÉNDOLO EN UNO MÁS DE SU CORTE Y QUITÁNDOLE ASÍ "SU LADO SALVAJE"⁵. RECIBIRÍA UNA FORMACIÓN ACADÉMICA EN HUMANIDADES Y LATÍN^{5,6}. VIVIRÁ EN CAPODIMONTE, ITALIA EN DONDE FALLECERÁ A LOS 81 AÑOS.

BIBLIOGRAFÍA

1. B STEVENS B. FTTS, THE TRICHOLOGICAL SOCIETY, 97 GRAY'S INN ROAD HOLBORN LONDON WC1X8TX, 2016
2. BAUMEISTER FAM, EGGER J, SCHILDHAUER MT, STENGL-RUTKOWSKI S. AMBRAS SYNDROME: DELINEATION OF A UNIQUE HYPERTRICHOSIS UNIVERSALIS CONGENTA AND ASSOCIATION WITH A BALANCED PERICENTRIC INVERSION (9) (P11.2, Q22). CLIN GENET 1993; 44: 121-128.
3. [HTTP://WWW.ORPHA.NET/ORPHACOM/CAHIERS/DOCS/ES/LISTA_DE_ENFERMEDADES_RARAS_POR_ORDEN_ALFABETICO.PDF](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/LISTA_DE_ENFERMEDADES_RARAS_POR_ORDEN_ALFABETICO.PDF), JULIO 2017
4. ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN JOHN HOPKINS UNIVERSITY, 1998-2020 UNIVERSIDAD JOHN HOPKINS
5. ARQUEOLOGÍA DE LA MEDICINA. @ARQUEOLOGIAMEDICINA SITIO WEB DE SOCIEDAD Y CULTURA
6. II ENCUENTRO DE JÓVENES INVESTIGADORES EN HISTORIA MODERNA. LÍNEAS RECIENTES EN INVESTIGACIÓN EN HISTORIA MODERNA, UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS, EDIT CINCA, MADRID ESPAÑA 2015

OCG-01 Análisis de expresión de la proteína MLH1 en tejido prostático de pacientes del Hospital Civil de Culiacán

Anna Guadalupe López Ceballos, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | Diana Laura Cardoso Angulo, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | Saúl Armando Beltrán Ontiveros, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | José Geovanni Romero Quintana, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | Efrén Rafael Ríos Burgueño, *Hospital Civil de Culiacán* | Verónica Judith Picos Cárdenas, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | José Alfredo Contreras Gutiérrez, *Hospital Civil de Culiacán* | Fred Luque Ortega, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | José Miguel Moreno Ortiz, *Universidad de Guadalajara* | Emir Adolfo Leal León, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | Eliakym Arámbula Meraz, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | anna.lopez.lbg@uas.edu.mx

Introducción: El Cáncer de Próstata (CaP) es la neoplasia con mayor incidencia en hombres mayores de 55 años a nivel mundial. Existen mecanismos moleculares importantes que ayudan a disminuir los procesos oncogénicos, uno de ellos es el sistema de reparación de errores de apareamiento de ADN (MMR). Dentro de las proteínas de mayor importancia en este sistema se encuentra MLH1, asociándose su baja expresión con CaP.

Objetivo(s): Determinar el nivel de expresión de la proteína MLH1 en pacientes con y sin CaP y relacionarlo con sus variables clínico-patológicas.

Material(es) y Método(s): Se recolectaron muestras de tejido embebido en parafina de pacientes que acudieron al Hospital Civil de Culiacán por diagnóstico patológico de CaP o hiperplasia benigna. Se realizó un ensayo de inmunofluorescencia para identificar MLH1 por microscopía de fluorescencia. Para el análisis estadístico se empleó Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultado(s): Las muestras recolectadas se clasificaron en dos grupos de estudio: grupo 1 con 6 muestras de CaP y 6 en el grupo 2, sin CaP. La media del antígeno prostático específico (PSA) del grupo 1 fue de 28.96 ng/ml; mientras que en el grupo 2 de 3.05 ng/ml, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.012$). Adicionalmente, se encontró una baja expresión de la proteína MLH1 en el 33.3% (2/6) del grupo 1, en el que el 50% (1/2) pertenecía al GG5 y un PSA de 38.4 ng/ml.

Conclusión(es): Existe una disminución en la expresión de MLH1 en el 33.3% de las muestras analizadas. Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de la expresión de MLH1 entre los grupos. Se asoció una disminución en la expresión de MLH1 en pacientes con agresividad media y alta. Así mismo, se encontró asociación de PSA elevado y diagnóstico positivo a cáncer.



Análisis de expresión de la proteína *MLH1* en tejido prostático de pacientes del Hospital Civil de Culiacán



Anna Guadalupe López-Ceballos^a, Diana Laura Cardoso-Ángulo^a, Saúl Armando Beltrán-Ontiveros^a, José Geovanni Romero-Quintana^a, Efrén Rafael Ríos-Burgueño^b, Verónica Judith Picos-Cárdenas^a, José Alfredo Contreras-Gutiérrez^b, Fred Luque-Ortega^a, José Miguel Moreno-Ortiz^c, Emir Adolfo Leal-León^a, Eli akym Arámbula-Meraz^{a*}.

^a Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.

^b Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México.

^c Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

*eliakymarambula@hotmail.com

Palabras clave: Cáncer de próstata, MMR, *MLH1*, inmunofluorescencia.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Próstata (CaP) es una enfermedad multifactorial definida como una proliferación incontrolada de las células de la glándula prostática.¹ Este es la neoplasia con mayor incidencia en hombres mayores de 55 años a nivel mundial² y la principal causa de muerte en hombres mayores de 50 años en México.³ Actualmente se desconoce la etiología del CaP, sin embargo, existen mecanismos moleculares importantes que ayudan a disminuir los procesos oncogénicos, uno de ellos es el sistema de reparación de errores de apareamiento de ADN (MMR), implicado en el mantenimiento de estabilidad genómica reduciendo las tasas de errores. De las proteínas de mayor importancia en este sistema se encuentra *MLH1* asociada a su baja expresión con CaP.⁴

OBJETIVO

Determinar el nivel de expresión de la proteína *MLH1* en pacientes con y sin cáncer de próstata y relacionar el nivel de expresión con las variables clínico-patológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectaron muestras patológicas de tejido embebido en parafina de los pacientes que acudieron y se atendieron en el Hospital Civil de Culiacán por diagnóstico patológico de CaP o hiperplasia benigna. Se realizaron cortes de 5µm para el ensayo de inmunofluorescencia para identificar *MLH1* en microscopía de fluorescencia (Fig. 1). Para el análisis de los resultados obtenidos se empleó el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

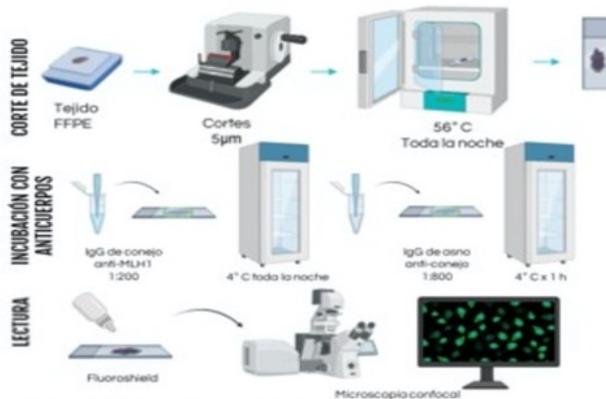


Figura 1. Inmunofluorescencia de *MLH1*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un total de 12 muestras fueron recolectadas y se clasificaron en dos grupos de estudio: el grupo 1 con 6 muestras de CaP y otras 6 en el grupo 2, sin CaP.

En el antígeno prostático específico (PSA) del grupo 1 se obtuvo una media de 28.96 ng/ml; mientras que en el grupo 2 sin CaP resultó ser de 3.05 ng/ml. Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.012$). Así mismo, se encontró una baja expresión de la proteína *MLH1* en el 33.3% (2/6) de los pacientes con CaP, en el que el 50% (1/2) pertenecía al Grado Grupo 5 y un PSA de 38.4 ng/ml, lo que indica que la pérdida de expresión nuclear de esta proteína puede estar asociado con una alta agresividad.

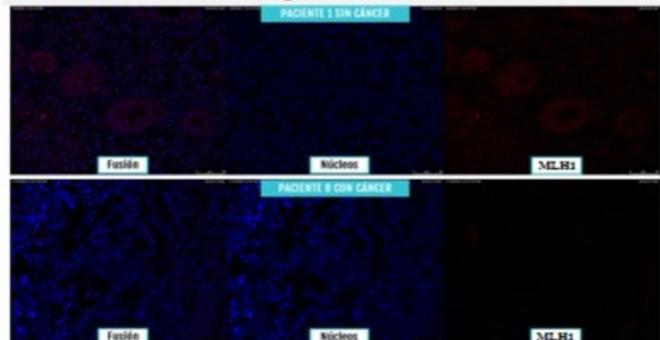


Figura 2. Expresión de *MLH1*

CONCLUSIONES

Existe una disminución en la expresión de *MLH1* en el 33.3 % (2/6) de las muestras analizadas. Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de la expresión de *MLH1* entre el grupo con cáncer y sin cáncer.

Se asoció una disminución en la expresión de *MLH1* en pacientes con agresividad media y alta. Así mismo, se encontró asociación de PSA elevado con un diagnóstico positivo a cáncer.

REFERENCIAS

1. Wang, G.; Zhao, D.; Spring, D. J.; Depinho, R. A., Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & Development* 2018, 32 (17-18), 1105-1140.
2. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages.
3. SSA Cáncer de próstata: primera causa de muerte en hombres de edad avanzada.
4. Sedhom, R.; Antonarakis, E. S., Clinical implications of mismatch repair deficiency in prostate cancer. *Future oncology (London, England)* 2019, 15 (20), 2395-2411.1.

OCG-02

Análisis digital de imagen de AgNORs en hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio

Catalina García Vielma, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social | Martha Imelda Dávila Rodríguez, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León | Ricardo Martín Cerda Flores, Facultad de Enfermería, universidad Autónoma de Nuevo León | Francisco González Salazar, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social | Elva Irene Cortés Gutiérrez, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León | katygarcia2@hotmail.com

Introducción: Los AgNORs son bucles de ADN ubicados en brazos cortos de cromosomas acrocéntricos. Con tinción de plata se observan como manchas negras parduscas logrando analizar su número, tamaño y forma. El análisis digital de imagen (DIA) es una opción simple y económica para analizar cuantitativamente estos parámetros en los AgNORs.

Objetivo(s): Analizar y comparar número, área y contorno del núcleo de AgNORs, por DIA, en muestras de tejido endometrial.

Material(es) y Método(s): Se analizaron 42 muestras de tejido endometrial: normal (proliferativo y secretor), hiperplasia y adenocarcinoma en cortes de parafina teñidas con nitrato de plata. Se determinó el número de AgNORs por célula en el microscopio convencional. El área de AgNORs y contornos de núcleos fueron realizados en fotografías analizadas por DIA, empleando Image J, que proporciona valores en pixeles. Se utilizó ANOVA de una vía para comparar resultados entre los cuatro grupos de tejido endometrial, con $p < 0,05$.

Resultado(s): Encontramos 3 formas: esférica, común en proliferativo y secretor (53,9%), agrupada, en hiperplasias y adenocarcinomas (45,2%), alargada solo en hiperplasia y adenocarcinoma (0,9%). El número de AgNORs por célula fue: proliferativo ($6,43 \pm 5,1$), secretor ($5,3 \pm 3,2$), hiperplasia ($12,1 \pm 6,6$) y adenocarcinoma ($15,0 \pm 5,2$). El área de AgNORs fue: proliferativo ($15,9 \pm 9,6$), secretor: ($16,9 \pm 1,8$), hiperplasia: ($29,2 \pm 13,5$) y adenocarcinoma ($28,8 \pm 8,7$). Los contornos de los núcleos fueron: proliferativo ($61,9 \pm 2,5$), secretor ($58,7 \pm 7,4$), hiperplasia ($78,2 \pm 5,9$) y adenocarcinoma ($80,2 \pm 3,9$). Encontrando diferencias significativas en los 3 parámetros, entre los grupos proliferativo/secretor e hiperplasia/adenocarcinoma.

Conclusión(es): Encontramos aumento en número, área de AgNORs y contorno de núcleo, conforme avanza la lesión neoplásica. La combinación de estas medidas podría mejorar el diagnóstico diferencial entre hiperplasia y adenocarcinoma con respecto a las fases normales del tejido endometrial.



Análisis digital de imagen de AgNORs en hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio

Catalina García-Vielma¹, Martha I. Dávila-Rodríguez², Ricardo M. Cerda Flores³, Francisco González-Salazar¹, Elva I. Cortés-Gutiérrez⁴.

¹ Departamento de Citogenética, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, I.M.S.S.

² Facultad de Salud Pública y Nutrición, U.A.N.L.

³ Facultad de Enfermería, U.A.N.L.

⁴ Facultad de Ciencias Biológicas, U.A.N.L.

l.v.garcia@ciqimn.com.mx



INTRODUCCIÓN

Las regiones organizadoras del nucléolo (NORs) son bucles de DNA ubicados en los satélites de brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos: 13, 14, 15, 21 y 22; codifican para RNAr y están asociados con la actividad transcripcional de la célula [1]. El proceso de transformación de una célula normal a maligna, se caracteriza por incremento la síntesis de proteínas, aumentando así el número de NORs, por lo tanto, estos pueden considerarse un marcador de la proliferación, diferenciación y transformación maligna celular [2]. Usando tinción de plata (Ag) de NORs (AgNORs), estas estructuras son visibles al microscopio de luz convencional, como manchas de color negro pardusco y se puede analizar su número, tamaño y forma [3]. En algunos cánceres, se han demostrado diferencias en el tamaño y la forma de los AgNORs relacionado con una mayor actividad transcripcional [4]. Recientemente, se ha propuesto el análisis de imagen digital (DIA) utilizando software de análisis de imagen para el estudio del área de los AgNORs. En el cáncer de endometrio, hasta donde conocemos, solo existen dos reportes [5, 6] que utilizan análisis por DIA para diferenciar entre lesiones neoplásicas y preneoplásicas que en ocasiones son difíciles de distinguir por sus cambios histológicos [7].

OBJETIVO

Analizar el número de AgNORs en cortes de tejidos incluidos en parafina de endometrio normal, hiperplasia y adenocarcinoma usando microscopía de campo claro, así como evaluar el área de los AgNORs y los contornos de los núcleos usando DIA y comparar resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se estudiaron 42 muestras de cortes de tejido embebido en parafina de endometrio, de biopsias de pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23, I.M.S.S., Monterrey, N.L., México. Nuestro estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación Biomédica del Noreste (C.I.B.I.N.), IMSS. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los sujetos. A cada paciente se le realizó evaluación ginecológica y las biopsias se prescribieron a criterio del médico. Las muestras se agruparon según el diagnóstico histopatológico: control normal, sin lesión; proliferativo (n = 10) y secretor (n = 10); hiperplasia (n = 10); y carcinoma (adenocarcinoma de grado I a III) (n = 12). Todas las pacientes fueron de primera vez y ninguna de ellas había recibido radioterapia o quimioterapia previa, o antecedentes de uso de drogas, cigarrillos o terapia de reemplazo hormonal. Las pacientes control no presentaron proceso inflamatorio.

Tinción AgNORs

La técnica de tinción AgNORs se realizó de acuerdo con Ploton et al. (1986) [7], con modificaciones.

De cada una de las muestras se determinó lo siguiente: 1) Número y forma de AgNORs, 2) Área de AgNORs por DIA y 3) Contorno de los núcleos por DIA.

1) Número y forma de AgNORs

Analizamos las preparaciones bajo microscopio óptico convencional usando objetivo de 100X en áreas seleccionadas sin cambios inflamatorios o necrosis. Los puntos negros intranucleares no refractivos se trataron como AgNORs (Figura 1). Se analizaron 100 células de cada muestra normal (proliferativa y secretora), hiperplasia y adenocarcinoma, y se clasificaron en AgNORs esféricos, agrupados y elongado de acuerdo a los criterios establecidos por Cortés-Gutiérrez et al. (2001) [4] y se determinó porcentaje (Tabla 1 y 2).

2) Área de AgNORs y 3) Contorno de los núcleos por DIA.

Se fotografiaron campos microscópicos representativos de las lesiones en un microscopio Zeiss Axiophot (Carl Zeiss®, Göttingen, Alemania) equipado con cámara Axiocam MRm con el mismo aumento y condiciones de luz. Las áreas de los AgNORs y los contornos de los núcleos se examinaron según los criterios establecidos por Stemberger-Papic, 2006 [8] (Figura 2 y 3) utilizando el software de análisis de imagen, Image J (NIH Image) Versión 1.4.3.67 [9]. Analizamos 100 a 300 células de los cuatro tipos de tejidos endometriales (Tabla 3 y 4).

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de los datos utilizando el software SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 25.0. Armonk, NY), y ANOVA de una vía para comparar el número y el área de AgNORs y los contornos de los núcleos entre los cuatro grupos de tejidos endometriales. La significancia se fijó en P < 0,05.

RESULTADOS

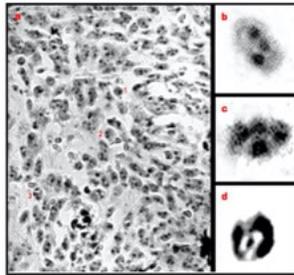


Figura 1. Número y forma de AgNORs en un paciente con adenocarcinoma de grado I. Corte endometrial embebido en parafina y teñido con AgNO₃. a) Ampliación de 100X que muestra núcleos con 1 y 3 AgNORs. b) Núcleo con tres AgNORs esféricos. c) Núcleo con cuatro AgNORs agrupados. d) Núcleo con dos AgNORs alargados. Ampliación en b, c y d, aproximada 1000X.



Figura 2. Análisis de imagen del área de los AgNORs. Criterio Stemberger-Papic, 2006.



Figura 3. Análisis de imagen del contorno de los núcleos. Criterio Stemberger-Papic, 2006.

Diagnóstico	No. de AgNORs (±SD)
Proliferativo	6.4±5.1 ^{1,4}
Secretor	5.3±2.2 ^{1,4}
Hiperplasia	12.1±6.6 ^{4,5}
Adenocarcinoma	15.0±5.2 ^{4,5}

proliferativo=adenocarcinoma>hiperplasia, p<0.05
secretor=hiperplasia>adenocarcinoma

Diagnóstico	Esférico		Agrupado		Elongado		Total
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Proliferativo	761	(75.1)	249	(24.9)	0	(0)	1000
Secretor	709	(70.9)	291	(29.1)	0	(0)	1000
Hiperplasia	513	(42.8)	672	(56.0)	15	(1.2)	1200
Adenocarcinoma	409	(34.0)	786	(64.0)	25	(2.0)	1220
Total	2382	(53.9)	1998	(45.2)	40	(0.9)	4420

Diagnóstico	±SD
Proliferativo	15.9 ± 9.6 ^{1,4}
Secretor	16.9 ± 1.8 ^{1,4}
Hiperplasia	29.2 ± 13.5 ^{4,5}
Adenocarcinoma	28.8 ± 8.7 ^{4,5}

proliferativo=adenocarcinoma>hiperplasia, p<0.05
secretor=hiperplasia>adenocarcinoma

Diagnóstico	±SD
Proliferativo	61.9 ± 2.5 ^{1,4}
Secretor	58.7 ± 7.4 ^{1,4}
Hiperplasia	78.2 ± 5.9 ^{4,5}
Adenocarcinoma	80.2 ± 3.9 ^{4,5}

proliferativo=adenocarcinoma>hiperplasia, p<0.05
secretor=hiperplasia>adenocarcinoma

DISCUSIONES

- La forma esférica fue la más frecuente (proliferativo y secretor) seguida por la agrupada (hiperplasia y adenocarcinoma).
- La forma elongada solo fue observada en hiperplasia y adenocarcinoma.
- El número de AgNORs, área de AgNORs y contorno de núcleos incrementan conforme avanza la lesión neoplásica.
- Se observaron diferencias significativas entre los grupos proliferativo/secretor e hiperplasia/adenocarcinoma, pero no entre ellos.
- Los resultados se comportaron de la siguiente manera: proliferativo = secretor > adenocarcinoma = hiperplasia.

CONCLUSIONES

- El uso de DIA en tejido endometrial proporciona una interpretación más objetiva del tamaño de los AgNOR y permite el análisis de un mayor número de células en menos tiempo. Además, la combinación de las tres mediciones (número, área y contorno) pueden ayudar a distinguir entre el tejido normal, hiperplasia y adenocarcinoma, lo que puede contribuir a una mayor precisión en el diagnóstico diferencial del cáncer de endometrio.

REFERENCIAS

1. Gupta, B., et al., J Oral Biol Craniofac Res, 2018. 8(2): p. 94-7
2. Czernobilsky, B. and B. Lifschitz-Mercer, Curr Opin Obst Gynecol, 1997. 9(1): p. 52-6.
3. Sirri, V., P. Roussel, and D. Hernandez-Verdun, Micron, 2000. 31(2): p. 121-6.
4. Cortes-Gutiérrez, E.I., et al., Anal Quant Cytol Histol, 2001. 23(1): p. 9-14.
5. Mahovic, V., Coll Antropol, 2010. 34(1): p. 45-51.
6. Mahovic, V., et al., Anal Quant Cytol Histol, 1999. 21(1): p. 47-53.
7. Ploton, D., et al., Histochem J, 1986. 18(1): p. 5-14.
8. Stemberger-Papic, S., et al., Cytopathology, 2006. 17(6): p. 382-9.
9. Schneider, C.A., W.S. Rasband, and K.W. Eliceiri, Nat Methods, 2012. 9(7): p. 671-5.

OCG-03 Asociación de los polimorfismos rs670 y rs5069 en el gen APOA1 con cáncer de mama en población mexicana de Occidente

Laura Vargas Obieta, *Universidad de Guadalajara* | Kiabeth Robles Espinoza, *Universidad de Guadalajara* | Susan Andrea Gutiérrez Rubio, *Universidad de Guadalajara* | Alejandrina Muñoz Palomeque, *Universidad de Guadalajara* | Lidia Ariadna Rubio Chávez, *Universidad de Guadalajara* | Roberto Carlos Rosales Gómez, *Universidad de Guadalajara* | lau_obieta@hotmail.com

Introducción: APOA1 es el gen que codifica para la apolipoproteína A1, está implicada en el transporte de lípidos y otras funciones. Los polimorfismos rs670 G/A y rs5069 C/T se han relacionado en estudios con otras poblaciones con cáncer de mama, sin embargo no se cuenta con investigaciones en población mexicana.

Objetivo(s): Analizar la asociación de los polimorfismos rs670 y rs5069 en el gen APOA1 en mujeres mexicanas con cáncer de mama.

Material(es) y Método(s): Se obtuvieron muestras de sangre de 140 mujeres con cáncer de mama (casos) y 40 de población general (controles). Se realizó extracción de ADN, posteriormente una PCR-RFLP con la enzima MspI. Los fragmentos obtenidos se visualizaron por medio de electroforesis. Se realizó conteo génico y análisis de Finetti. Se determinaron las frecuencias de los genotipos.

Resultado(s): En el polimorfismo rs670 las frecuencias de los genotipos para casos y controles fueron GG 22.86%, GA 43.57%, AA 33.57%; y 22.5%, GA 72.5%, AA 5% respectivamente. Las frecuencias totales de los alelos en casos fueron 44.64% G y 55.36% A; y en controles 41.25% A y 58.75% para el alelo G. Para el polimorfismo rs5069 las frecuencias de los casos y controles fueron CC 46.43%, CT 53.57%, TT 0%; y CC 22.5%, CT 72.5%, TT 5% respectivamente. Para casos las frecuencias totales fueron 73.21% C y 26.79% T; para el grupo control fueron de 58.75% y 41.25%.

Conclusión(es): Se encontró una asociación significativa de presentar cáncer de mama en rs670 para las portadoras del alelo A con OR de 1.766 (CI.1.067-2.922, $p=0.026$). A su vez, también se encontró un riesgo de 6.609 (CI. 1.339-32.627, $p=0.01$) veces mayor de presentar cáncer de mama para homocigotos AA. En rs5069 se encontró como factor protector al alelo T para no presentar cáncer de mama con OR de 0.521 (CI.0.310-0.875 $p=0.01$) y homocigotos TT con OR=0.029 (CI. 0.001-0.651, $p=0.0005$).



Asociación de los polimorfismos rs670 y rs5069 en el gen *APOA1* y con cáncer de mama en población mexicana de occidente.



Vargas-Obieta, Laura¹; Robles-Espinoza, Kiabeth¹; Gutiérrez-Rubio, Susan Andrea¹; Muñoz-Palomeque, Alejandrina¹; Rubio-Chávez, Lidia Ariadna¹; Rosales-Gómez, Roberto Carlos²

¹ Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México
² Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Tonalá, Av. Nuevo Periférico Oriente 555 Ejido San José Tapatopco, 45425 Tonalá, Jal.

Introducción

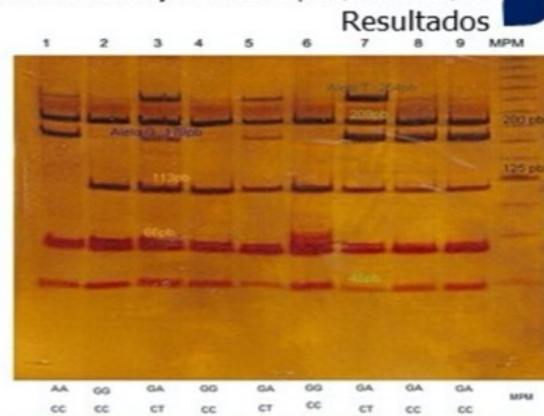
La Apo-A1 es una proteína de 28 kD compuesta por 243 residuos de aminoácidos sintetizada por el hígado y el intestino. Además de ser indispensable para el transporte de lípidos, ApoA-1 presenta propiedades antiinflamatorias como la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión [1].

En el polimorfismo rs670 se lleva a cabo un cambio de G a A (-75) ubicado en la región promotora del gen *APOA1* [2]. En el polimorfismo rs5069 (+83) existe un cambio de C por T ubicado en el intrón 1, y al igual que rs670 ocurre una disminución de un sitio de restricción por *MspI* [3]. Ambos polimorfismos se han relacionado con el desarrollo de cáncer de mama [4].

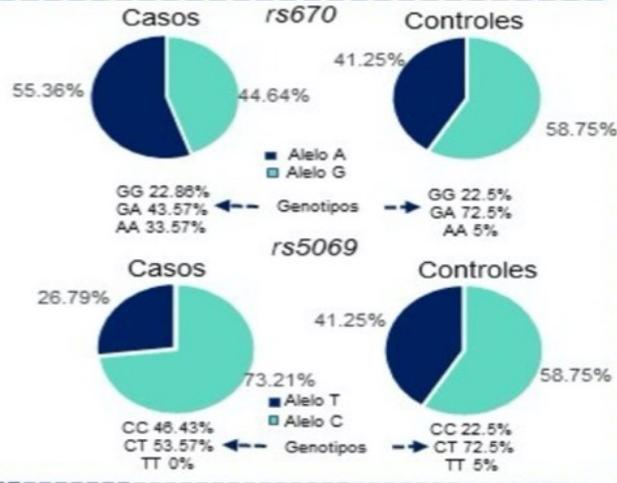
Objetivo

Analizar la asociación de los polimorfismos rs670 y rs5069 en el gen *ApoA1* en mujeres mexicanas con cáncer de mama.

Materiales y Métodos



Bandas características: rs670- Alelo G 113 pb y 66pb, Alelo A 179 pb; rs5069- Alelo C 209pb, 45 pb, Alelo T 254pb [4]



rs670
Riesgo para presentar cáncer de mama significativa de las personas portadoras del alelo A OR de 1.766 (CI.1.067-2.922, con p=0.026)
Homocigotos AA presentan un riesgo de 6.609 veces (CI. 1.339-32.627, con p=0.01)

Conclusión

rs5069
Se encontró una asociación inversa para presentar cáncer de mama de los portadores del alelo T con OR de 0.521 (CI.0.310-0.875 con p=0.01) y homocigotos TT con OR=0.029 (CI. 0.001-0.651, P=0.0005).

Bibliografía

1. Vulliamier, N.; Cooper, J.M.; von Schoonhoven, A.; & Roux-Lombard, P. (2013). Pro- or anti-inflammatory role of apolipoprotein A-1 in high-density lipoproteins?. *Stress medical journal*, 143, w13781. <https://doi.org/10.4146/sms.2013.13781>

2. Jeensh, M., Keshing, A., Miller, N., Humphreys, S. (1990). G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein A1 gene is associated with elevated serum apolipoprotein A1 and HDL-C. *Molecular biology & medicine*, 7, 233-41

3. Wang, X. L., Bodenhop, R. B., Sim, A. S., & Wikman, D. E. (1998). The effect on transcription efficiency of the apolipoprotein A1 gene of DNA variants at the 5' untranslated region. *International journal of clinical & laboratory research*, 20(4), 235-241. <https://doi.org/10.1007/s0059500060061>

4. Hamza, B., Nisar, H., Gabboji, S., Bouajouja, N., Chouchane, L., & Chahed, K. (2010). Apolipoprotein A1-75G/A and +83C/T polymorphisms: susceptibility and prognostic indications in breast cancer. *Molecular Biology Reports*, 39(3), 1637-1643. doi: 10.1007/s11033-010-0274-0

OCG-04

Caracterización de variantes en el exón 4 del gen TP53 en pacientes con cáncer colorrectal

Fernando Daniel García Ayala, *Universidad de Guadalajara* | Melva Gutiérrez Angulo, *Universidad de Guadalajara* | Jorge Peregrina Sandoval, *Universidad de Guadalajara* | María Teresa Magaña Torres, *Universidad de Guadalajara* | José Miguel Moreno Ortiz, *Universidad de Guadalajara* | María de la Luz Ayala Madrigal, *Universidad de Guadalajara* | Víctor Manuel Maciel Gutiérrez, *Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca* | Jesús Alonso Valenzuela Pérez, *Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca* | daniel5790@hotmail.com

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y la cuarta causa de muerte por tumor maligno. La principal vía molecular involucrada es la de inestabilidad cromosómica. Dentro de esta vía, el gen TP53 se encuentra inactivo por delección de 17p y/o por la presencia de variantes patogénicas. Este gen codifica para la proteína p53, un factor de transcripción que regula la expresión de genes relacionados con ciclo celular, reparación del DNA y apoptosis. El 90% de las variantes se localizan en los exones 4-8, región que codifica para el dominio de unión al DNA.

Objetivo(s): Caracterizar las variantes del exón 4 del gen TP53 en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal.

Material(es) y Método(s): Previo consentimiento informado, se extrajo el DNA del tejido tumoral de 78 pacientes con CCR. Posteriormente, se amplificó por PCR el exón 4 y se identificaron las variantes por secuenciación Sanger. La frecuencia genotípica y alélica se estableció por conteo y el efecto se determinó in silico con PolyPhen-2 y Human Splicing Finder.

Resultado(s): En este estudio se identificaron seis variantes en el exón 4 del gen TP53, dos missense (c.160T>C y c.215C>G) y cuatro sinónimas (c.207T>C, c.210T>C, c.213C>T y c.246G>A). Las frecuencias alélicas y genotípicas solo se determinaron para c.215C>G y se observó una frecuencia del genotipo CC de 0.19 y del alelo C de 0.35. El análisis in silico con PolyPhen-2 para las variantes missense mostró que éstas tienen un efecto benigno, mientras que el análisis con Human Splicing Finder mostró alteraciones solo para c.246G>A.

Conclusión(es): El análisis del exón 4 del gen TP53 mostró seis variantes, la c.215C>G fue la más común con una frecuencia del alelo menor de 0.35. Además, el análisis in silico reveló que la variante c.246G>A altera el proceso de corte y empalme, lo que podría favorecer el desarrollo del tumor.

CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES EN EL EXÓN 4 DEL GEN TP53 EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

Fernando Daniel García Ayala, Melva Gutiérrez Angulo, Jorge Peregrina Sandoval, María Teresa Magaña Torres, José Miguel Moreno Ortiz, María de la Luz Ayala Madrigal, Víctor Manuel Maciel Gutiérrez, Jesús Alonso Valenzuela Pérez.
 Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara
 daniel5790@hotmail.com, melva.gutierrez@academicos.udg.mx

- INTRODUCCIÓN

- El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y la cuarta causa de muerte por tumor maligno(1). La principal vía molecular involucrada es la de inestabilidad cromosómica(2). Dentro de esta vía, el gen TP53 se encuentra inactivo por delección de 17p y/o por la presencia de variantes patogénicas(3). Este gen codifica para la proteína p53, un factor de transcripción que regula la expresión de genes relacionados con ciclo celular, reparación del DNA y apoptosis. El 90% de las variantes se localizan en los exones 4-8, región que codifica para el dominio de unión al DNA(4).

- OBJETIVO

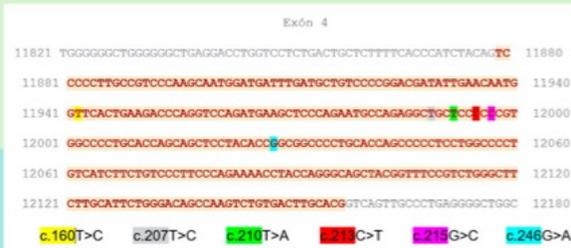
- Caracterizar las variantes del exón 4 del gen TP53 en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal.

- MÉTODOS

- Previo consentimiento informado, se extrajo el DNA del tejido tumoral de 78 pacientes con CCR. Posteriormente, se amplificó por PCR el exón 4 y se identificaron las variantes por secuenciación Sanger. La frecuencia genotípica y alélica se estableció por conteo y el efecto se determinó *in silico* con PolyPhen-2 y Human Splicing Finder (HSF).

- RESULTADOS

- En este estudio se identificaron seis variantes en el exón 4 del gen TP53, dos *missense* (c.160T>C y c.215C>G) y cuatro sinónimas (c.207T>C, c.210T>C, c.213C>T y c.246G>A).



- Las frecuencias alélicas y genotípicas solo se determinaron para c.215C>G y se observó una frecuencia del genotipo CC de 0.19 y del alelo C de 0.35.

Genotipo	N=78	(%)
GG	39	(50%)
CG	24	(31%)
CC	15	(19%)
Alelo		
G	102	(65%)
C	54	(35%)

- El análisis *in silico* con PolyPhen-2 para las variantes *missense* mostró que éstas tienen un efecto benigno, mientras que el análisis con Human Splicing Finder mostró alteraciones solo para c.246G>A.

SNV ID	HGVS (NM)	HGVS (NP)	Codón	Enfermedad Asociada (en MedGen)	Tipo de variante	Interpretación del HSF	PolyPhen-2
rs155526742	c.160T>C	p.Phe54Leu	TTC=>CTC	Síndrome hereditario de predisposición al cáncer	Missense	-	Benigna
rs775185978	c.207T>C	p.Ala69=	GCT=>GCC	Síndrome hereditario de predisposición al cáncer	Sinónimo	-	NA
rs786203513	c.210T>C	p.Ala70=	GCT=>GCC	Síndrome hereditario de predisposición al cáncer	Sinónimo	-	NA
rs155526701	c.213C>T	p.Pro71=	CCC=>CCT	ND	Sinónimo	-	NA
rs1042522	c.215C>G	p.Pro72Arg	CCC=>CGC	Respuesta a fármacos	Missense	-	Benigna
rs372397095	c.246G>A	p.Pro82=	CCG=>CCA	Síndrome hereditario de predisposición al cáncer	Sinónimo	Alteración de un sitio ESE, ESS Activación de un sitio aceptor crítico exónico	9G8 SRP55 NA

SNV ID: Número de registro en la base de datos de Single Nucleotide Variant. HGVS NM: Clasificación de la secuencia de referencia basada en un ARNm de acuerdo con Human Genome Variation Society. HGVS NP: Clasificación de la secuencia de referencia basada en proteína (aminoácidos) de acuerdo con Human Genome Variation Society. COSMIC ID: Número de registro en Catálogo Of Somatic Mutations In Cancer. MedGen (Halavi et al., 2018): portal de información sobre trastornos humanos y otros fenotipos que tienen un componente genético. Se siguen las reglas publicadas por la Human Genome Variation Society (<http://varnomen.hgvs.org/>), utilizando como referencia el transcrito ENSG00000141510.2. Los estudios *in silico* de splicing se realizaron en la plataforma on-line Human Splicing Finder Matrix V3.1 r (<http://www.umd.be/HSF-3/>). ESE (secuencia exónica que potencia el splicing); ESS (secuencia exónica que inhibe el splicing); SIFT: Sorting Intolerant From tolerant; POLYPHEN: Polymorphism Phenotyping V2. NA: No aplica

- CONCLUSIONES

- El análisis del exón 4 del gen TP53 mostró seis variantes y la c.215C>G fue la más común con una frecuencia del alelo menor de 0.35. Además, el análisis *in silico* reveló que la variante c.246G>A altera el proceso de corte y empalme, lo que podría favorecer el desarrollo del tumor.

- REFERENCIAS

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*, 61(5), 759-767.
- Testa, U., Pelosi, E., & Castelli, G. (2018). Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 6(2), 31. doi:10.3390/med6020031
- Ji, R. C. (2016). Lymph Nodes and Cancer Metastasis: New Perspectives on the Role of Intranodal Lymphatic Sinuses. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 51. doi:10.3390/ijms18010051

OCG-05 Caracterización de variantes génicas en tejido tumoral de pacientes mexicanos con cáncer colorrectal

Beatriz Armida Flores López, *Doctorado en genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara* | *María de la Luz Ayala Madrigal*, *Doctorado en genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara* | *José Miguel Moreno Ortiz*, *Doctorado en genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara* | *Miguel Ángel Trujillo Rojas*, *Doctorado en genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara* | *Helen Aydee Ramírez Plascencia*, *Doctorado en genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara* | *Melva Gutiérrez Angulo*, *Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara* | fl.beaa@gmail.com

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, y el tercer tipo de cáncer más común en México. Es una enfermedad heterogénea con múltiples cambios moleculares, algunos con implicación en diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes. El análisis de variantes en tejido tumoral permite conocer e identificar cambios moleculares exclusivos de los pacientes con CCR.

Objetivo(s): Caracterizar las variantes génicas identificadas por secuenciación masiva en tejido tumoral de pacientes mexicanos con cáncer colorrectal.

Material(es) y Método(s): Se analizaron 4,813 genes en cuatro muestras de DNA de tejido tumoral de pacientes con CCR (N=4), colectadas previo consentimiento informado. Se utilizó el panel exómico TruSight One (Illumina). La reacción de secuenciación se realizó en el equipo MiSeq. Las secuencias obtenidas se alinearon con el genoma de referencia NCBI 37/hg19 y el análisis de variantes se llevó a cabo en la plataforma de BaseSpace.

Resultado(s): Se identificaron 194 variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas, 60% de tipo Indels y 40% SNVs. Las 194 variantes estuvieron distribuidas en 161 genes diferentes, 46 de éstas no tenían reportes previos y estuvieron distribuidas en 44 genes. Las principales vías y procesos celulares afectados fueron WNT, MAPK, PI3K, TGF- β , reparación del DNA, ciclo celular y regulación de la expresión génica.

Conclusión(es): El análisis de exoma permitió conocer las distintas vías y genes alterados en tejido tumoral de pacientes mexicanos con CCR, en uno de ellos se pudo determinar alteraciones en APC y KRAS, afectados en la vía de inestabilidad cromosómica, y en MSH6, MSH3 y MLH3, involucrados en la vía de inestabilidad de microsatélites. Estos hallazgos evidencian la complejidad de los cambios moleculares que se presentan en CCR, y otorgan precedentes para entender la enfermedad e identificar posibles blancos para un diagnóstico y manejo preciso de los pacientes.



Caracterización de variantes génicas en tejido tumoral de pacientes mexicanos con cáncer colorrectal

Beatriz Armida Flores López¹, María de la Luz Ayala Madrigal¹, José Moreno Ortiz¹, Miguel Ángel Trujillo Rojas¹, Helen Ramírez Plascencia¹, Melva Gutiérrez Angulo^{1,2}.

¹Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, ²Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara.

fl.beaa@gmail.com, melva.gutierrez@academicos.udg.mx



Introducción

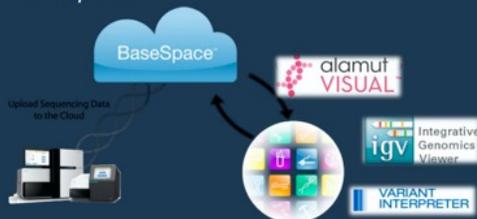
El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, y el tercer tipo de cáncer más común en México. Es una enfermedad heterogénea con múltiples cambios moleculares, algunos con implicación en diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes. El análisis de variantes en tejido tumoral permite conocer e identificar cambios moleculares exclusivos de los pacientes con CCR.

Objetivo

Caracterizar las variantes génicas identificadas por secuenciación masiva en tejido tumoral de pacientes mexicanos con cáncer colorrectal.

Material y métodos

Se analizaron 4,813 genes en cuatro muestras de DNA de tejido tumoral de pacientes con CCR, colectadas previo consentimiento informado. Se utilizó el panel exómico TruSight One (Illumina). La reacción de secuenciación se realizó en el equipo MiSeq. Las secuencias obtenidas se alinearon con el genoma de referencia NCBI 37/hg19 y el análisis de variantes se llevó a cabo en la plataforma de BaseSpace.



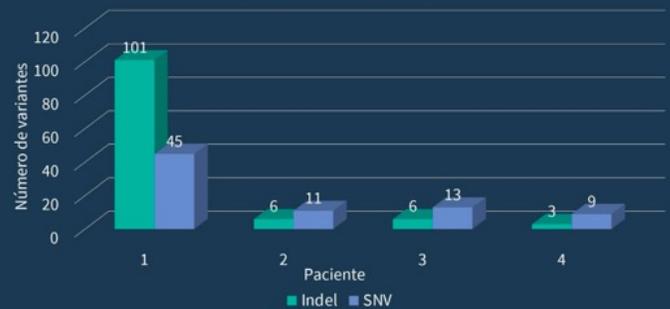
Agradecimientos

A los pacientes por su participación, Becas CONACYT, PROINPEP 2020, Proyecto 2018-244168 del Programa Fortalecimiento a la Investigación y Posgrado.

Resultados

Se identificaron 194 variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas, 60% de tipo *Indels* y 40% SNVs. Las 194 variantes estuvieron distribuidas en 161 genes diferentes, 46 de éstas no tenían reportes previos y estuvieron distribuidas en 44 genes. Las principales vías y procesos celulares afectados fueron WNT, MAPK, PI3K, TGF-β, reparación del DNA, ciclo celular y regulación de la expresión génica.

Variantes por paciente



Conclusión

El análisis de exoma permitió conocer las distintas vías y genes alterados en tejido tumoral de pacientes mexicanos con CCR, en uno de ellos se pudo determinar alteraciones en *APC* y *KRAS*, afectados en la vía de inestabilidad cromosómica, y en *MSH6*, *MSH3* y *MLH3*, involucrados en la vía de inestabilidad de microsatélites. Estos hallazgos evidencian la complejidad de los cambios moleculares que se presentan en CCR, y otorgan precedentes para entender la enfermedad e identificar posibles blancos para un diagnóstico y manejo preciso de los pacientes.

Referencias

- Bray, F, Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, RL., Torre, LA., Jemal, A., (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.
- Illumina Sequencing Technology (2017). An introduction to Next-Generation Sequencing Technology.

OCG-06

Efecto de las variantes LEP rs7799039, LEPR rs1137101, VEGF-A rs699947, IGF-1 rs13387042, sobre los niveles de leptina, VEGF-A e IGF-I en pacientes con cáncer de mama

Gerardo Avila Butrón, *Facultad de Ciencias Químicas, UJED* | Alberto González Zamora, *Facultad de Ciencias Biológicas, UJED* | Claudia Muñoz Yañez, *Facultad de Ciencias de la Salud, UJED* | Janeth Oliva Guangorena Gómez, *Facultad de Ciencias de la Salud, UJED* | Alma Magdalena Astorga Ramos, *UMAA N. 53. Instituto Mexicano del Seguro Social* | Rebeca Pérez Morales, *Facultad de Ciencias Químicas, UJED* | Ingerardobutron@gmail.com

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en mujeres a nivel mundial; en México ocupa el primer lugar en mortalidad. Es una patología multifactorial en la que factores ambientales y genéticos contribuyen al riesgo, entre ellos se encuentran las variantes genéticas, exposición a estrógenos endógenos y exógenos, consumo de alcohol y tabaco. Recientemente la obesidad ha sido considerada un factor relevante en el desarrollo y pronóstico del cáncer debido a la secreción de factores de crecimiento y angiogénicos

Objetivo(s): Evaluar el efecto de las variantes LEP rs7799039, LEPR rs1137101, VEGF-A rs699947, IGF-1 rs13387042, sobre los niveles de leptina, IGF-1, y VEGF-A en pacientes con cáncer de mama.

Material(es) y Método(s): Se incluyeron 127 mujeres con cáncer de mama, se cuantificaron los niveles de leptina, IGF-1, y VEGF-A circulantes en suero, por ELISA; mientras que las variantes genéticas por PCR en tiempo real.

Resultado(s): El 48.84 % de las pacientes tuvieron algún grado de obesidad y se encontraron altos niveles de leptina en estas pacientes (9.9 ± 3.5 ng/ml) versus la población sin obesidad (6.4 ± 3.4 ng/ml) ($p = 0.001$). Con respecto a las variantes genéticas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg, a excepción de IGF-1 rs13387042. Los genotipos que se asociaron a un cambio en el nivel de proteína fueron VEGF-A rs699947 AA = 53.41 (27.04 - 189.54 pg/ml), AC = 36.13 (14.58- 79.70 pg/ml), CC = 53.41(20.39 - 152.61 pg/ml) ($p = 0.04$).

Conclusión(es): Existen altos niveles de leptina en pacientes obesas y el genotipo AC de VEGF rs699947 disminuye los niveles de la proteína; estos factores podrían afectar el pronóstico y la sobrevida de las pacientes.



Efecto de las variantes *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101, *VEGF-A* rs699947, *IGF-1* rs13387042, sobre los niveles de leptina, VEGF-A e IGF-I en pacientes con cáncer de mama

Gerardo Avila-Butrón¹, Alberto González-Zamora², Janeth Oliva Guangorena-Gómez³, Claudia Muñoz-Yañez³, Alma Magdalena Astorga-Ramos⁴, * Rebeca Pérez-Morales¹. ¹Facultad de Ciencias Químicas, UJED, ² Facultad de Ciencias Biológicas, UJED, ³Facultad de Ciencias de la Salud, UJED, ⁴ UMAA N. 53. Instituto Mexicano del Seguro Social. rebecapms@ujed.mx.

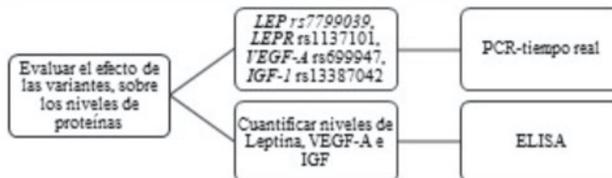


Palabras clave: Variantes genéticas; Genotipos; Factores de crecimiento; Angiogénesis

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en mujeres a nivel mundial⁽¹⁾; en México ocupa el primer lugar en mortalidad⁽²⁾. Es una patología multifactorial en la que factores ambientales y genéticos contribuyen al riesgo, entre ellos se encuentran las variantes genéticas, exposición a estrógenos endógenos y exógenos, consumo de alcohol y tabaco⁽³⁾. Recientemente la obesidad ha sido considerada un factor relevante en el desarrollo y pronóstico del cáncer debido a la secreción de factores de crecimiento y angiogénicos⁽⁴⁾.

Metodología



Resultados

El 48.84 % de las pacientes tuvieron algún grado de obesidad y se encontraron altos niveles de leptina en estas pacientes (9.9 ± 3.5 ng/ml) versus la población sin obesidad (6.4 ± 3.4 ng/ml) ($p=0.001$), no se encontraron diferencias respecto a las otras proteínas (Tabla 1). Con respecto a las variantes genéticas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg, a excepción de *IGF-1* rs13387042. Los genotipos que se asociaron a un cambio en el nivel de proteína fueron *VEGF-A* rs699947 AA = 53.41 (27.04 - 189.54 pg/ml), AC = 36.13 (14.58- 79.70 pg/ml), CC = 53.41(20.39- 152.61 pg/ml)($p=0.04$)(Figura 1).

Tabla 1. Niveles de proteínas

Proteínas	Sin obesidad n = 65 μ ±SD	Con obesidad n = 62 μ ±SD
VEGF-A	96.3 ± 132.67	94.8 ± 122.8
Leptina	6.4 ± 3.4	9.9 ± 3.5 *
IGF-1	17.2 ± 53.0	10.6 ± 7.6

VEGF-A pg/ml, Leptina:ng/ml, IGF-1 ng/ml

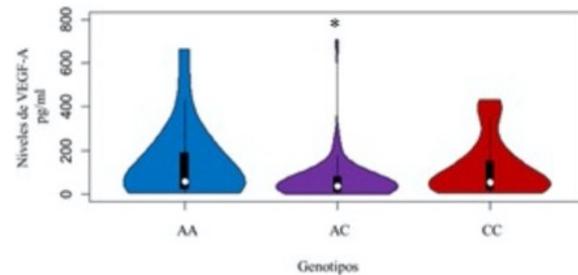


Figura 1. Niveles de VEGF-A por genotipos de *VEGF-A* rs699947

Conclusiones

Existen altos niveles de leptina en pacientes obesas y el genotipo AC de VEGF rs699947 disminuye los niveles de la proteína; estos factores podrían afectar el pronóstico y la supervivencia de las pacientes.

Agradecimientos. Al COCyTED por el financiamiento otorgado (120514) y al IMSS por su colaboración

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer, Global Observatory of Cancer, 2018. <https://gco.iarc.fr/>
2. Aldaco-Sarvide, et al. (2018). *Cáncer*, 85, 1.
3. Kapoor, et al. (2020). *International Journal of Epidemiology*, 49(1), 216-232.
4. Sánchez-Jiménez, et al. (2019). *Frontiers in oncology*, 9, 596.

OCG-07 Estudio preliminar de aberraciones cromosómicas en pacientes con cáncer colorrectal esporádico mediante su detección por MLPA

Jehú Rivera Vargas, *Universidad de Guadalajara* | Jennifer Santana Hernández, *Universidad de Guadalajara* | Lucina Bobadilla Morales, *Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca* | Víctor Maciel Gutiérrez, *Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca* | Luis Iván Pozos Ochoa, *Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca* | Alfredo Corona Rivera, *Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca* | J. Román Corona Rivera, *Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca* | huje.rivevarg@gmail.com

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad compleja y heterogénea, a nivel mundial ocupa el tercer lugar en frecuencia y el cuarto lugar como causa de mortalidad. Dentro de los mecanismos moleculares para la carcinogénesis en CCR se encuentra la inestabilidad cromosómica (IC), la cual causa aberraciones cromosómicas. La determinación de la IC es de importancia para establecer la progresión tumoral, proponemos que su estudio se puede realizar con técnicas como la amplificación de sondas dependiente de ligación múltiple (MLPA).

Objetivo(s): Presentar los datos preliminares de detección aberraciones cromosómicas presentes en diez muestras de pacientes con CCR esporádico mediante el uso de kits de sondas MLPA- subteloméricas: probemix P036 y P070.

Material(es) y Método(s): Estudio transversal descriptivo, ambispectivo y analítico de una cohorte de 101 pacientes con CCR esporádico. Preliminarmente se evaluaron diez pacientes con ambas sondas subteloméricas (P036 y P070). El análisis de los datos se hizo a través del software Coffalyser, mediante la evaluación de los picos relativos de altura de las sondas.

Resultado(s): Se encontró IC estructural en seis muestras, IC numérica en cinco muestras, combinación de IC estructural/ IC numérica en tres muestras y en dos muestras no se encontró alteración. Dentro de las alteraciones estructurales se encontró la delección 3p, 15q, 17q, 18q, 19q, 21q, Xp y Xq; ganancia en 7q, 12p, 13q y 20p. De las alteraciones numéricas, se infirió la pérdida de los cromosomas 20,21 y 22 y ganancia del cromosoma 20.

Conclusión(es): Con base en los resultados parciales sugerimos que la técnica MLPA podría ser una alternativa que permite detectar las aberraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales en pacientes con CCR esporádico. Las alteraciones estructurales detectadas hasta el momento por ambas sondas no muestran una moda. La ganancia y pérdida numérica del cromosoma 20 fue la más frecuente, lo cual correlaciona con lo previamente reportado.

Estudio preliminar de aberraciones cromosómicas en pacientes con cáncer colorrectal esporádico mediante su detección por MLPA

Rivera-Vargas Jehó, Santana-Hernández Jennifer, Maciel-Gutiérrez Víctor, Pozos-Ochoa Luis Iván, Corona-Rivera Alfredo, Corona-Rivera J. Román, Bobadilla-Morales Lucina

Unidad de Citogenética, Servicio de Genética, Servicio de Colon y Recto y Servicio de Patología, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; Laboratorio de Citogenética y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

huje.rivevarg@gmail.com, lucinabo@gmail.com



Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad compleja y heterogénea. Dentro de los mecanismos moleculares para la carcinogénesis en CCR se encuentra la inestabilidad cromosómica (IC), que causa aberraciones cromosómicas. La determinación de la IC es de importancia para establecer la progresión tumoral, proponemos que su estudio se puede realizar con técnicas moleculares como la amplificación de sondas dependiente de ligación múltiple (MLPA) (cuadro 1).

Cuadro 1. Antecedentes de estudios con MLPA y detección aberraciones cromosómicas en cáncer.

Postma et al., 2005	Pasello et al., 2009.	Vázquez et al., 2017.
Comparar las aberraciones cromosómicas entre adenomas y carcinomas CCR	Correlación entre el número total de aberraciones cromosómicas y la supervivencia	Identificar aneuploidías por MLPA y su correlación con el cariotipo e índice de ADN en LLA pre-B.
<ul style="list-style-type: none"> 8 adenomas (6 planos y 2 polipoides) 25 carcinomas (12 planos y 13 polipoides) 	33 muestras de adenocarcinoma esofágico	42 muestras de MO estudiadas por citometría de flujo, cariotipo y MLPA
CGH array (adenomas – carcinomas) <ul style="list-style-type: none"> • Detección de 18q • Duplicación: 20q y 20p 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdidas 4q22, 15q21–q22, y 18q21.3. • Ganancias 6p12, 8q24, 13q34, 17q11–q21, 20q12–q13 	El número cromosómico coincidió 36 de 42 muestras estudiadas por MLPA y cariotipo, en 18 de las estudiadas por MLPA e índice de DNA.
Sondas MLPA para 25 genes, región 20q para comparar aberraciones cromosómicas de tumores planos con polipoides	SALSA MLPA P005, P006, y P007 (112 genes)	SALSA MLPA P036 Subtelomérica

Objetivo

Presentar los datos preliminares de la detección de aberraciones cromosómicas presentes en diez muestras de pacientes con CCR esporádico, mediante el uso de kits de sondas MLPA- subteloméricas: probemix P036 y P070.

Material y métodos

Estudio transversal descriptivo de una cohorte de 101 pacientes con CCR esporádico. Preliminarmente se han evaluado diez pacientes con ambas sondas subteloméricas (P036 y P070). El análisis de los datos se hizo a través del software Coffalyser, mediante la evaluación de los picos relativos de altura de las sondas, (Cuadro 2 y figura 1).

Cuadro 2. Análisis e interpretación de la información de MLPA.

D [nt]	Gene-Exon	Chr.band	hg18 loc.	Height	Area	Ratio	Stdev	[REF]	[Sam]	Width	d[nt]
130	TNFRSF4-5*	01q36.33	01-001137299	1281	7905	0.66	0.08	<<*	?	36	0.2
307	SFBP1-5*	01q44	01-247076311	1735	13180	1.07	0.13	=	=	28	-0.2
136	ALP1-up	02q25.3	02-000252450	1900	15042	1.15	0.15	=	=	43	0.3
313	CAPN10-3*	02q37.3	02-241172851	1700	13000	1.14	0.14	=	=	71	-0.1
142	CHL1-5*	03q26.3	03-000349585	2251	14205	1.30	0.18	=	=	44	0.1
322	BDNF-4*	03q29	03-185757657	1591	12005	1.07	0.13	=	=	58	-0.2
151	PKNOX-1*	04q16.3	04-200504951	1678	10401	1.09	0.14	=	=	31	0.2
330	TRIM12-2*	04q26.2	04-189302951	1516	15225	1.07	0.14	=	=	20	-0.1
158	PCSK2-2*	05q15.33	05-000307497	1053	10595	1.04	0.13	=	=	48	0.1
337	PCSK2-3*	05q15.33	05-190397933	1056	10625	1.02	0.11	=	=	46	-0.1
166	IRF4-3*	05q25.3	05-000338177	1898	14175	0.84	0.11	=	=	54	0.2
348	PSME1-3*	05q27	05-170282555	1692	15475	1.12	0.14	=	=	31	-0.1
172	CAPI1-4*	07q26.3	07-000258130	1813	15026	0.87	0.11	=	=	41	-0.1
355	DIRR1-3*	07q36.3	07-158256271	1353	10512	1.19	0.14	=	=	24	0.0
119	TCF12-5p*	08q24.3	08-000340192	1426	9745	0.95	0.12	=	=	41	0.0
362	ZC3H3-2*	08q24.3	08-144262300	1705	14907	1.07	0.13	=	=	81	-0.2
186	DKMT1-2*	09q24.3	09-000337054	1833	10519	1.03	0.13	=	=	55	0.1
375	BDNF1-2*	09q34.3	09-139235076	1581	14117	0.95	0.12	=	=	21	0.0
193	DEAF1-4*	10q15.3	10-000476520	1512	11827	1.06	0.13	=	=	54	0.0
379	FA2H-3*	10q26.3	10-135144055	1504	11165	0.97	0.11	=	=	29	0.0
202	RFC2A-3*	11p15.5	11-000199935	1096	11404	0.97	0.11	=	=	55	0.0
388	NPC2-2*	11p25	11-133150230	1057	14733	1.27	0.18	=	=	33	0.1
398	NPC2-1*	11p25.33	11-000150230	1057	14245	1.05	0.13	=	=	33	0.3
395	ZNF10-5*	12q24.33	12-132243515	1225	10894	0.99	0.12	=	=	54	0.3
219	PORR1-2*	13q11.11	13-019240553	1566	10953	0.9	0.12	=	=	72	-0.3
402	F7-9*	13q34	13-112817075	1434	13230	1.11	0.14	=	=	77	0.2
227	COX8B1P1-2*	14q11.2	14-019285590	1324	12078	1.11	0.15	=	=	29	-0.3
411	MTA1-3*	14q32.33	14-104305281	134	8531	0.65	0.13	<<*	?	21	0.2
235	MKRNS1-1*	15q11.2	15-021302818	1746	12019	1.11	0.14	=	=	56	-0.1

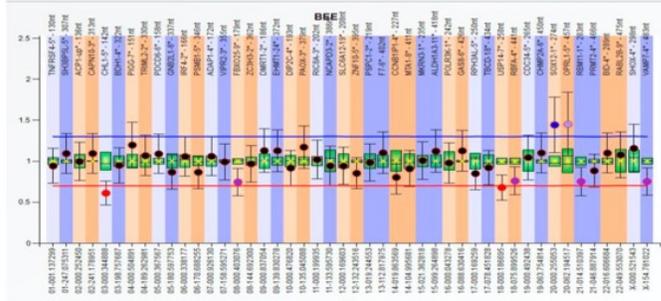


Figura 3. Histograma, se observa delección 3p y 18q, y se infiere ganancia del cromosoma 20.

Resultados

Se encontró IC estructural en seis muestras, IC numérica en cinco muestras, combinación de IC estructural/ IC numérica en tres muestras y en dos muestras no se encontró alteración. Dentro de las alteraciones estructurales se encontró la delección 3p, 15q, 17q, 18q, 19q, 21q, Xp y Xq; ganancia en 7q, 12p, 13q y 20p. De las alteraciones numéricas, se infirió la pérdida de los cromosomas 20, 21 y 22; así como, ganancia del cromosoma 20 (cuadro 3).

Cuadro 3. Hallazgos encontrados con sondas MLPA P036 y P070 en muestras de pacientes con CCR esporádico.

Paciente	Sexo	Edad	Estadio	Resultado MLPA	
				Delección	Ganancia
1	F	39	I	Normal	
2	F	43	IIA		20pq
3	F	56	IIA	3p, 18q	20pq
4	F	26	IIC	21q	
5	F	59	IIC		20p
6	M	60	IIC	20pq	
7	M	54	IIC	22qq, 19q, 17q y Xq	
8	M	77	IIIB		12p, 7q y 13q
9	F	75	IIIC	15q, 20pq, 21q, 22qq y Xp	
10	M	60	IIIC	Normal	

Conclusiones

Con base en los resultados parciales sugerimos que la técnica MLPA podría ser una alternativa que permite detectar las aberraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales en pacientes con CCR esporádico. Las alteraciones estructurales detectadas hasta el momento por ambas sondas no muestran una moda. La ganancia y pérdida numérica del cromosoma 20 fue la más frecuente, lo cual correlaciona con lo previamente reportado.

OCG-08 Hepatoblastoma como primera manifestación en familias portadoras de variantes patogénicas en el gen APC

Miguel Rodríguez Morales, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Leonardo Flores Lagunes, Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica | Carmen Alaez Verson, Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica | Karol Carrillo Sánchez, Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica | Marco Jiménez Olivares, Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica | Carolina Molina Garay, Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica | Victoria del Castillo Ruiz, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Camilo Villarroel Cortes, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | leugimroselarom@gmail.com

Introducción: Dos tercios de los tumores hepáticos pediátricos son malignos y la mayoría de estos corresponden a hepatoblastoma. El hepatoblastoma típicamente se presenta en menores de tres años de edad, las causas genéticas incluyen varios síndromes de sobrecrecimiento y variantes patogénicas (VP) en los genes APC y TP53 causantes de las entidades poliposis adenomatosa familiar (PAF) y Li-Fraumeni, respectivamente. Los primeros síndromes pueden ser distinguibles fenotípicamente, y tanto en PAF como en Li-Fraumeni los antecedentes heredofamiliares son la clave para el diagnóstico. En ciertas familias los probandos suelen ser pacientes pediátricos con padres asintomáticos, por lo que, si se integra algún síndrome de predisposición al cáncer la evaluación, el seguimiento y el correcto asesoramiento de la familia se vuelve fundamental.

Objetivo(s): Identificar las causas genéticas de hepatoblastoma en dos pacientes pediátricos no relacionados, sin dismorfias y con padres asintomáticos.

Material(es) y Método(s): Previo consentimiento informado se realizó secuenciación de nueva generación con panel TruSight Cancer.

Resultado(s): Familia 1; se identificó variante heterocigota sin sentido en el gen APC en probando de 2 años y padre de 23 años, con antecedentes de dos tíos paternos con cáncer digestivo. Familia 2; se identificó otra variante heterocigota sin sentido en APC en probando de 5 años y padre de 35 años, tío paterno con cáncer de colon.

Conclusión(es): Se integró en ambas familias PAF como entidad causal del hepatoblastoma, situación descrita en 10% de los casos. Hasta el momento del estudio los padres se encontraban asintomáticos, pero la identificación de VP heredada permitió evaluación dirigida en ellos. Se brindó asesoramiento genético como entidad autosómico dominante y se recalcó el seguimiento a la familia. Debido a la heterogeneidad genética y clínica del hepatoblastoma es importante el rol de la evaluación clínica integral y familiar y elegir el adecuado abordaje molecular para establecer la causa.



Hepatoblastoma como primera manifestación en familias portadoras de variantes patogénicas en el gen APC

Miguel Rodríguez Morales¹, Leonardo Flores-Lagunes², Carmen Alaez-Verson², Karol Carrillo-Sánchez², Marco Jiménez-Olivares², Carolina Molina-Garay², Victoria del Castillo Ruiz¹, Camilo Villaruel Cortes¹
 Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría
 Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica



Introducción. Dos tercios de los tumores hepáticos pediátricos son malignos y la mayoría de estos corresponden a hepatoblastoma. El hepatoblastoma típicamente se presenta en menores de tres años de edad, las causas genéticas incluyen varios síndromes de sobrecrecimiento y variantes patogénicas (VP) en los genes APC y TP53 causantes de las entidades adenomatosa familiar (PAF) y Li-Fraumeni, respectivamente. Los primeros síndromes pueden ser distinguibles fenotípicamente, y tanto en PAF como en Li-Fraumeni los antecedentes heredofamiliares son la clave para el diagnóstico. (1)

Objetivo: Identificar las causas genéticas de hepatoblastoma en dos pacientes pediátricos no relacionados, sin dismorfias y con padres asintomáticos.

Resultados

Familia 1; se identificó variante heterocigota sin sentido en el gen APC en probando de 2 años y padre de 23 años, con antecedentes de dos tíos paternos con cáncer digestivo.

Familia 2; se identificó otra variante heterocigota sin sentido en APC en probando de 5 años y padre de 35 años, tío paterno con cáncer de colon.

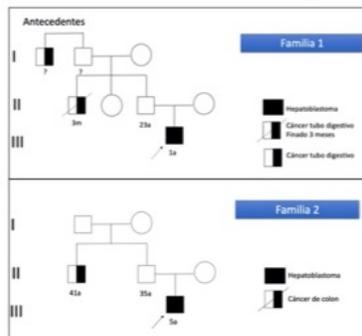


Figura 1: Arbol familiar de ambas familias

Discusión: Se reportan dos pacientes no relacionados con diagnóstico de hepatoblastoma (HB), en los que se identificaron VP en el gen APC (del inglés adenomatous polyposis coli), el cual codifica un supresor de tumor que regula negativamente a la β-catenina en la vía de señalización Wnt. VP en APC son responsables del 85% de los casos de poliposis adenomatosa familiar (PAF), y 30-40% se consideran variantes de novo (1). En ambos pacientes la primera manifestación clínica fue HB, situación que ha sido descrita solo en el 10% de los pacientes con PAF. Las manifestaciones clínicas de PAF incluyen el desarrollo de múltiples adenomas en recto y colon, cáncer de colon de inicio temprano, tumor desmoide y en menor frecuencia, otros cánceres extracolónicos como tiroideos, hepático y de sistema nervioso central (2).

De los tumores hepáticos, el HB, es la neoplasia más frecuente en portadores de VP en el gen APC, los cuales tienen de 750 a 7,500 veces más riesgo de desarrollarlo. Suele afectar principalmente a pacientes pediátricos menores a 15 años de edad, observándose el desarrollo de HB con mayor frecuencia en los primeros tres años de vida.

Conclusiones: Debido a que las causas genéticas de HB son múltiples, fue necesario utilizar herramientas como la secuenciación de paneles genéticos; la cual permitió detectar VP en APC. Aunque es poco común, el HB puede ser la primera manifestación en familias con PAF, y su identificación permite un asesoramiento genético certero y seguimiento clínico dirigido para detectar de manera temprana el desarrollo de neoplasias malignas y aumentar la sobrevida global de los pacientes.

Material y métodos. Previo consentimiento informado se realizó secuenciación de nueva generación con panel TruSight Cancer mediante tecnología Illumina del trío (probando, madre y padre). Las lecturas se alinearon a secuencia de referencia (GRCh37).

Familia 1	Probando	Padre	Madre
Variante identificada en APC	SI	SI	NO
Tipo de variante	Sin sentido Exón 6	Sin sentido Exón 6	NA
Estado	Heterocigoto	Heterocigoto	NA
Clasificación	Patogénica	Patogénica	NA
Estado clínico	Afectado	Asintomático	Asintomática
Familia 2	Probando	Padre	Madre
Variante identificada en APC	SI	SI	NO
Tipo de variante	Sin sentido Exón 12	Sin sentido Exón 12	NA
Estado	Heterocigoto	Heterocigoto	NA
Clasificación	Patogénica	Patogénica	NA
Estado clínico	Afectado	Asintomático	Asintomática

Tabla 1: Resultado de secuenciación del panel TruSight Cancer

Se observa mayor incidencia en varones que en mujeres, con una relación 2:1(3). En casos familiares en los que se desconocen portadores de VP, se suele realizar el diagnóstico molecular en los pacientes pediátricos y posteriormente en los padres.

En ambas familias estudiadas, se encontró una VP en APC en el padre aunque sin sintomatología al momento del diagnóstico. En individuos con VP en el gen APC se estima que el riesgo de desarrollar cáncer a la edad de 50 años es del 100%. A la edad de 15 años el 50% de los pacientes con PAF presenta adenomas colorrectales y el porcentaje incrementa a 95% a la edad de 35 años, por lo que el seguimiento estrecho es fundamental para el diagnóstico temprano de los distintos tipos de cáncer que podrían desarrollar. Se integró en ambas familias el diagnóstico de PAF, se brindó asesoramiento genético con patrón de herencia autosómico dominante y se envió a los padres afectados a seguimiento clínico dirigido.

1. Trobaugh-Lotrario AD, López-Terrada D, Li P, Feusner JH. Hepatoblastoma in patients with molecularly proven familial adenomatous polyposis: Clinical characteristics and rationale for surveillance screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):1-7.
 2. Yang A, Sison R, Gupta A, Tiao G, Geller J. Germline APC mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4).
 3. Dharwad P, Davaro EP, Doan J V., Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial adenomatous polyposis syndrome an update and review of extraintestinal manifestations. Vol. 143. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019. p. 1382-98.

OCG-09 Informe de caso: Síndrome de predisposición a cáncer de mama/ovario hereditario y linfedema distiquiasis

Silvia Vidal Millán, *Instituto Nacional de Cancerología* | Coral Leyva Hernández, *Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM* | Miguel Ángel Ramírez Otero, *Instituto Nacional de Cancerología* | Verónica Fragoso Ontiveros, *Instituto Nacional de Cancerología* | Rodolfo Muñiz Mendoza, *Universidad Cuauhtémoc Guadalajara* | vidals02@yahoo.com

Introducción: El síndrome de cáncer de mama ovario hereditario con herencia autosómico dominante por mutaciones en los genes BRCA1/2 locus 17q21 y 13q13 respectivamente, incrementan el riesgo para desarrollar cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas y melanomas. El síndrome de Linfedema Distiquiasis es una patología autosómico dominante por mutaciones en el gen FOXC2 locus 16q24 presenta linfedema primario de predominio en extremidades inferiores, distiquiasis, ptosis, estrabismo, alteraciones renales y cardíacas, cuello alado e insuficiencia venosa.

Objetivo(s): Análisis de paciente doble heterocigota para síndrome de cáncer de mama ovario hereditario y síndrome de Linfedema Distiquiasis.

Material(es) y Método(s): Paciente femenino de 40 años con adenocarcinoma de tipo combinado seroso papilar de alto grado y endometrioides en ambos ovarios y salpinges; los antecedentes por rama materna: madre con cáncer de mama a los 64 años y linfedema de extremidades inferiores, tía con cáncer de mama a los 70 años, tía con cáncer de mama a los 60 años. Hermano de 38 años con linfedema de extremidades y distiquiasis. A la exploración presenta ptosis palpebral, distiquiasis, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, alado, linfedema de extremidades inferiores. Considerando diagnóstico de cáncer hereditario, se proporcionó asesoramiento genético preprueba y carta de consentimiento informado para estudio molecular de BRCA1/2. Por los hallazgos en la exploración secuenciación de FOXC2 y estudio molecular de extensión familiar.

Resultado(s): Se encontró variante patogénica en el gen BRCA1 deleción de los exones 18-19 y una variante patogénica en el gen FOXC2 c.510dupG (p.Lys171GlufsTer292). En el hermano la variante patogénica en FOXC2 y BRCA1. En la hermana en BRCA1.

Conclusión(es): Se identificó una paciente doble heterocigota para BRCA1 y FOXC2. Los estudios moleculares fueron una herramienta importante para la confirmación del diagnóstico clínico de ambas patologías, permitiendo el tratamiento, seguimiento y asesoramiento genético adecuado para la paciente, así como de los familiares en riesgo.



INFORME DE CASO: SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIO Y LINFEDEMA DISTIQUIIASIS.

Silvia Vidal Millán¹, Coral Leyva Hernández², Miguel Ángel Ramírez Otero¹, Verónica Fragozo Ontiveros¹, Rodolfo Muñoz Mendoza³
 Clínica de Cáncer Hereditario, Instituto Nacional de Cancerología
 Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM
 Universidad Cuauhtémoc Guadalajara
 leyher.coo@gmail.com

Introducción.

El síndrome de cáncer de mama ovario hereditario con herencia autosómico dominante por mutaciones en los genes **BRCA1/2** locus 17q21 y 13q13 respectivamente, incrementan el riesgo para desarrollar cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas y melanomas. El síndrome de Linfedema Distiquiasis es una patología autosómico dominante por mutaciones en el gen **FOXC2** locus 16q24 presenta linfedema primario de predominio en extremidades inferiores, distiquiasis, ptosis, estrabismo, alteraciones renales y cardíacas, cuello alado e insuficiencia venosa.

Objetivo.

Analizar una paciente doble heterocigota para síndrome de cáncer de mama ovario hereditario y síndrome de Linfedema Distiquiasis.

Material y métodos.

Paciente femenina de 40 años con adenocarcinoma de tipo combinado seroso papilar de alto grado y endometriode en ambos ovarios y salpinges; los antecedentes por rama materna: madre con cáncer de mama a los 64 años y linfedema de extremidades inferiores, tía con cáncer de mama a los 70 años, tía con cáncer de mama a los 60 años. Hermano de 38 años con linfedema de extremidades y distiquiasis. A la exploración presenta ptosis palpebral, distiquiasis, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, alado, linfedema de extremidades inferiores. Considerando diagnóstico de cáncer hereditario, se proporcionó asesoramiento genético *preprueba* y carta de consentimiento informado para estudio molecular de **BRCA1/2**. Por los hallazgos en la exploración, secuenciación de **FOXC2** y estudio molecular de extensión familiar.

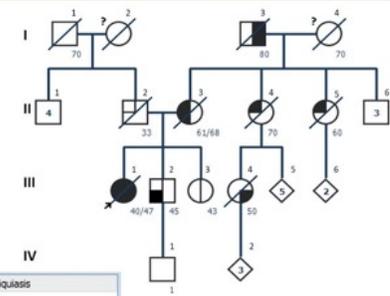


Imagen 1. Árbol genealógico de la paciente.

A



B



Resultados.

Se encontró variante patogénica en el gen **BRCA1** EX18-19del y una variante patogénica en el gen **FOXC2** c.510dupG (p.Lys171GlufsTer292). En el hermano la variante patogénica en **FOXC2** y **BRCA1**. En la hermana en **BRCA1**.

C



D



Imagen 3. Electrograma que muestra la variante patogénica del gen **FOXC2** c.510dupG (p.Lys171GlufsTer292).



Imagen 4. Estudio de MLPA que muestra la delección de los exones 18 y 19 del gen **BRCA1**.

Imagen 2. Hallazgos en la exploración física: A y B) presencia de distiquiasis, C) linfedema de extremidades inferiores y D) cuello corto y alado.

Conclusiones.

Se identificó una paciente doble heterocigota para **BRCA1** y **FOXC2**. Los estudios moleculares fueron una herramienta importante para la confirmación del diagnóstico clínico de ambas patologías, permitiendo el tratamiento, seguimiento y asesoramiento genético adecuado para la paciente, así como de los familiares en riesgo.

Bibliografía:

- 1- Julie Dutil, et al. (2015) Breast Cancer Res Treat 154:441-453
- 2- Villarreal-Garza, C. et al. (2015) Cancer, 121: 372-378.
- 3- Marques, N. S., Miranda, A., Barros, S., & Parreira, S. (2016) BMJ Case Reports, doi:10.1136/bcr-2015-213651
- 4- G Brice, et al. (2002) J Med Genet; 39:478-83.
- 5- Bell R (2001) Hum Genet., 108(6):546-51.

Agradecimientos. Financiado por Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer-Instituto Nacional de Cancerología

OCG-10 Mutaciones en MUTYH monoalélicas en pacientes colombianos con carcinomas extracolónicos. Una serie de casos

Lisa Ximena Rodríguez Rojas, Fundación Valle del Lili | lixiro@gmail.com

Introducción: La oncogénesis se desarrolla como resultado de mutaciones, cambios epigenéticos, amplificaciones génicas y otras aberraciones genéticas en oncogenes, genes supresores de tumores, genes de reparación del DNA y otros. MUTYH está implicado en la reparación del DNA. Mutaciones MUTYH están presentes en algunos casos de síndromes de cáncer colorrectal familiar y se ha relacionado con otros tipos de cáncer. Mutaciones patogénicas en MUTYH, causan poliposis adenomatosa familiar colorrectal autosómica recesiva, también denominada PAM, con riesgo 18-100 veces mayor de cáncer colorrectal. Mutaciones monoalélicas en MUTYH, se han asociado con un riesgo moderadamente aumentado de cáncer colorrectal, gástrico, hepático, endometrial y de mama, aunque algunos estudios no han encontrado evidencia estadística de un mayor riesgo de cáncer de mama.

Objetivo(s): Describir 11 pacientes oncológicos portadores de mutaciones monoalélicas en MUTYH

Material(es) y Método(s): Se revisó una serie de 11 pacientes colombianos con mutaciones monoalélicas en MUTYH que desarrollaron diferentes tumores donde el cáncer de mama fue el más prevalente, a todos se les realizó panel multigénico para cáncer hereditario.

Resultado(s): Presentamos una serie de casos de 11 pacientes colombianos, que incluye 9 casos de cáncer de mama, 1 con cáncer de vulva y uno con tumor fibroso solitario. La mayoría de los pacientes descritos desarrollaron tumores a una edad temprana lo que apoya la hipótesis de una mutación de origen germinal. El 81% mostró las variantes genéticas más habituales asociadas a PAM.

Conclusión(es): En nuestra población, la presencia de mutaciones heterocigotas de MUTYH están presentes en casos de cáncer extracolónico familiar y podrían considerarse causales. En pacientes con cáncer de mama a temprana edad, se deben evaluar varios genes utilizando paneles en los que se incluya MUTYH. Este estudio sugiere que el comportamiento de las mutaciones MUTYH podría ser diferente en la población no caucásica, ya que los latinoamericanos presentan una de las mezclas genéticas más heterogéneas.

Mutaciones en MUTYH monoalélicas en pacientes colombianos con carcinomas extracolónicos. Una serie de casos.

Rodríguez-Rojas LX^{1,2}, Olave-Rodríguez JA², García-Robledo JE³, Pachajoa H^{1,2}, Nastasi JA³, Zambrano AR³

1. Fundación Valle del Lili, Unidad de Genética Clínica y laboratorio de Genética. 2. Universidad Icesi, Facultad ciencias de la salud. 3. Fundación Valle del Lili, Servicio de oncología. Correspondencia: lisa.rodriguez@fvl.org.co



INTRODUCCION

La oncogénesis se desarrolla como resultado de mutaciones, cambios epigenéticos, amplificaciones génicas y otras aberraciones genéticas en oncogenes, genes supresores de tumores, genes de reparación del DNA y otros. *MUTYH* está implicado en la reparación del DNA. Mutaciones *MUTYH* están presentes en algunos casos de síndromes de cáncer colorrectal familiar y se ha relacionado con otros tipos de cáncer. Mutaciones patogénicas en *MUTYH*, causan poliposis adenomatosa familiar colorrectal autosómica recesiva, también denominada PAM, con riesgo 18-100 veces mayor de cáncer colorrectal. Mutaciones monoalélicas en *MUTYH*, se han asociado con un riesgo moderadamente aumentado de cáncer colorrectal, gástrico, hepático, endometrial y de mama, aunque algunos estudios no han encontrado evidencia estadística de un mayor riesgo de cáncer de mama.

e-mail: lisa.rodriguez@fvl.org.co

OBJETIVOS

Describir 11 pacientes oncológicos portadores de mutaciones monoalélicas en *MUTYH*.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó una serie de 11 pacientes colombianos con mutaciones monoalélicas en *MUTYH* que desarrollaron diferentes tumores donde el cáncer de mama fue el más prevalente, a todos se les realizó panel multigénico para cáncer hereditario.

RESULTADOS

Resultados

Presentamos una serie de casos de 11 pacientes colombianos, que incluye 9 casos de cáncer de mama, 1 con cáncer de vulva y uno con tumor fibroso solitario. La mayoría de los pacientes descritos desarrollaron tumores a una edad temprana lo que apoya la hipótesis de una mutación de origen germinal. El 81% mostró las variantes genéticas más habituales asociadas a PAM.

REFERENCIAS

- Vicente-Dueñas, C., Romero-Camarero, I., Cobaleda, C. & Sánchez-García, I. Function of oncogenes in cancer development: A changing paradigm. *EMBO Journal* **32**, 1502–1513 (2013).
- Rennert, G. et al. *MUTYH* mutation carriers have increased cancer risk. *Cancer* **118**, 1989–1993 (2012).
- Kelly Fulk et al. Monoallelic *MUTYH* carrier status is not associated with increased cancer risk in a multigene panel cohort. *Fam Cancer*. 2019 Apr;18(2):197-201. doi: 10.1007/s10689-018-00114-4
- Rennert G, Lejbkowitz F, Cohen I, et al (2012) *MUTYH* mutation carriers have increased cancer risk. *Cancer* **118**:1989–1993
- Wasielewski M, Out AA, Vermeulen J, et al. Increased *MUTYH* mutation frequency among Dutch families with cancer of the colon and colorectal cancer. *Cancer* **2010**;124:635–41.
- Rennert G, Lejbkowitz F, Cohen I, et al. *MUTYH* mutation carriers have increased cancer risk. *Cancer* **2012**;118:1989–93.

RESULTADOS

Diagnóstico	Edad al diagnóstico (años)	Historia Familiar de cáncer	Etnicidad	Variante (c.)	Variante (p.)	Tipo de mutación	Predicción	Base de datos
Cáncer Vulvar	27	Cáncer de mama, linfoma, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de útero	Hispana	c.1187G>A	p.Gly396Asp	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (HR+ HER2-)	32	Cáncer de mama, linfoma, cáncer de próstata, cáncer gástrico	Afro-descendiente	c.1187G>A	p.Gly396Asp	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (HR+ HER2-)	50	Cáncer de mama	Afro-descendiente	c.1187G>A	p.Gly396Asp	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (triple negativo)	27	Cáncer colorrectal	Hispana	c.527A>G	p.Tyr176Cys	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (HR- HER2+)	41	Melanoma	Hispana	c.1187G>A	p.Gly396Asp	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (HR+ HER2+)	63	Cáncer de mama	Afro-descendiente	c.1187G>A	p.Gly396Asp	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (HR+ HER2-)	65	Cáncer de páncreas, mama y colorrectal	Afro-descendiente	c.1187G>A	p.Gly396Asp	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (HR+ HER2-)	46	Cáncer de mama	Afro-descendiente	c.1187G>A	p.Gly396Asp	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (triple negativo)	48	Cáncer de pulmón	Afro-descendiente	c.527A>G	p.Tyr176Cys	missense	patogénica	ClinVar
cáncer de mama (HR+ HER2-)	32	Cáncer de mama en 3 parientes directos	Afro-descendiente	c.1502del	p.Gln501Argfs*70	frameshift	Probable patogénica	Novel
Solitary fibrous tumor	64	Sin historia familiar de cáncer	Hispana	c.1092dupC	p.Arg365GlnfsTer164	frameshift	patogénica	ClinVar

CONCLUSIONES

Aunque se ha descubierto que las mutaciones monoalélicas de *MUTYH* aumentan el riesgo de cáncer de mama femenino, esta conclusión sigue siendo controvertida. Presentamos una serie de casos de 11 colombianos, que incluye 9 casos de cáncer de mama, uno con cáncer de vulva y otro con tumor fibroso solitario. El 81% de las mutaciones detectadas fueron c.1187G> A y c.527A> G que se habían informado previamente como mutaciones causales de PAM. Concluimos que en nuestra población, la presencia de mutaciones heterocigotas *MUTYH* están presentes en casos de cáncer extracolónico familiar y podrían considerarse causales. En pacientes con cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2* no mutado, se deben evaluar otros genes utilizando paneles de genes en los que se incluya *MUTYH*. Es posible que PAM no sea el único síndrome de cáncer asociado con alteraciones de *MUTYH*. Este estudio sugiere que el comportamiento de las mutaciones *MUTYH* podría ser diferente en la población no caucásica, ya que los latinoamericanos presentan una de las mezclas genéticas más heterogéneas.

OTR-01 Identificación de personas inhumadas en fosas clandestinas utilizando la tecnología del ADN

Alma Lisset Rodríguez Barrón, *Est. Químico Clínico Biólogo, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León* | *María de Lourdes Chávez Briones*, *Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León* | *Alberto Niderhauser García*, *Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León* | *Esthefania Guadalupe Gutiérrez Arenas*, *Est. Biomedicina, Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa* | *Gilberto Jaramillo Rangel*, *Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León* | *Marta Graciela Ortega Martínez*, *Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León* | lis_set1999@hotmail.com

Introducción: El hallazgo de fosas clandestinas se ha convertido en un hecho recurrente y extendido en el país durante los últimos años. El análisis científico es importante en la labor humanitaria de establecer la identidad de las personas inhumadas en dichas fosas, así como para contribuir a fincar responsabilidad en los victimarios correspondientes.

Objetivo(s): Presentar, de manera general e ilustrada con ejemplos, la metodología de identificación mediante análisis de ADN de restos óseos encontrados en fosas clandestinas.

Material(es) y Método(s): De cada uno de los fragmentos de hueso que ingresa al laboratorio, se obtiene ADN mediante una técnica de descalcificación y extracción orgánica. Se determinan los perfiles genéticos con los estuches AmpFLSTR Identifier Plus para marcadores autosómicos y PowerPlex Y23 System para marcadores del cromosoma Y. Los datos obtenidos se integran al Registro de Piezas, Registro de Autopsias y Registro Nacional de Perfiles Genéticos. Por otra parte, cuando se presenta un presunto familiar, se extrae ADN de su saliva utilizando la técnica Chelex, y a partir de este se determinan los perfiles correspondientes con los sistemas anteriormente mencionados, los cuales se depositan en la Base de Datos Estatal de Familiares. Se buscan concordancias entre los perfiles depositados en las bases de datos mediante el programa M-FISys, y se calcula la probabilidad de parentesco con el software PATPCR versión 2.0.

Resultado(s): Presentamos un ejemplo sencillo en el que bastó la comparación entre los perfiles de una sola pieza exhumada con los correspondientes al padre y a una hija, y otro caso en el que se tuvieron que analizar más de 80 fragmentos de hueso y comparar sus perfiles con los de la madre, una hermana, y dos hermanos.

Conclusión(es): La identificación de personas utilizando la tecnología del ADN es muy útil en la investigación de fosas clandestinas descubiertas en nuestro medio.



IDENTIFICACIÓN DE PERSONAS INHUMADAS EN FOSAS CLANDESTINAS UTILIZANDO LA TECNOLOGÍA DEL ADN



Alma Lisset Rodríguez Barrón¹, María de Lourdes Chávez Briones^{2,3}, Alberto Niderhauser García², Esthéfania Guadalupe Gutiérrez Arenas⁴, Gilberto Jaramillo Rangel², Marta Ortega Martínez²

¹Est. Químico Clínico Biólogo, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

²Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

³Laboratorio de Genética Forense, Dirección de Criminalística y Servicios Periciales, Agencia Estatal de Investigaciones, Procuraduría General de Justicia del Estado de Nuevo León

⁴Est. Biomedicina, Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de fosas clandestinas se ha convertido en un hecho recurrente y extendido en el país durante los últimos años (1). De acuerdo con la Comisión Nacional de Derechos Humanos de la Secretaría de Gobernación, hasta diciembre de 2019, los estados de Sinaloa, Colima, Veracruz, Sonora y Jalisco concentraron el 61% de las fosas clandestinas. Mientras que en los últimos 13 meses se han exhumado 1,124 cuerpos de personas de 873 fosas clandestinas identificadas en todo el país (2). El análisis científico es importante en la labor humanitaria de establecer la identidad de las personas inhumadas en dichas fosas, así como para contribuir a fincar responsabilidad en los victimarios correspondientes (1).

OBJETIVO

Presentar, de manera general e ilustrada con ejemplos, la metodología de identificación mediante análisis de ADN de restos óseos encontrados en fosas clandestinas.

MATERIALES Y MÉTODOS

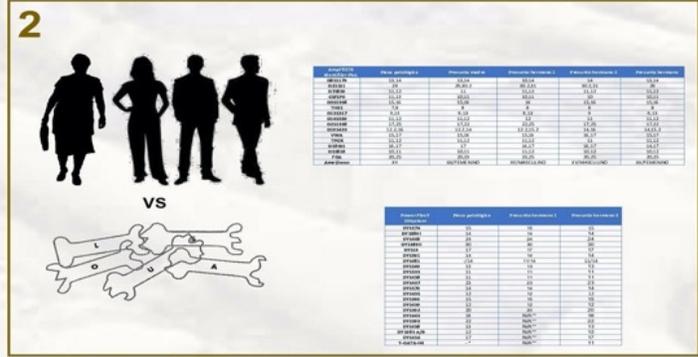
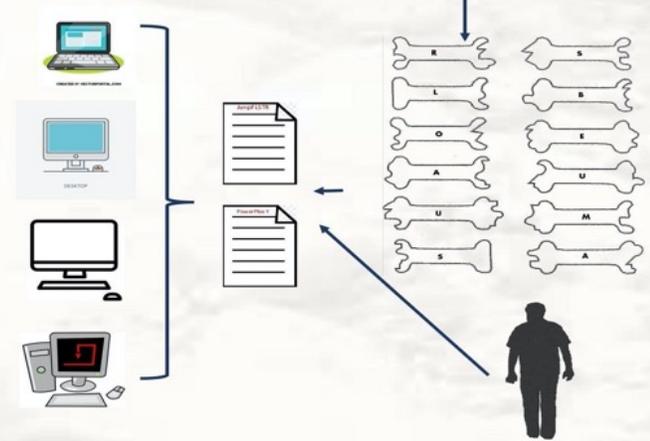
De cada uno de los fragmentos de hueso que ingresa al laboratorio, se obtiene ADN mediante una técnica de descalcificación y extracción orgánica (3). Se determinan los perfiles genéticos con los estuches AmpFLSTR Identifier Plus (Applied Biosystems, Foster City, CA), para marcadores autosómicos y PowerPlex Y23 System (Promega Corporation, Madison, WI) para marcadores del cromosoma Y. Los datos obtenidos se integran al Registro de Piezas, Registro de Autopsias y Registro Nacional de Perfiles Genéticos. Por otra parte, cuando se presenta un presunto familiar, se extrae ADN de su saliva utilizando la técnica Chelex (4), y a partir de este se determinan los perfiles correspondientes con los sistemas anteriormente mencionados, los cuales se depositan en la Base de Datos Estatal de Familiares. Se buscan concordancias entre los perfiles depositados en las bases de datos mediante el programa M-FISys, y se calcula la probabilidad de parentesco con el software PATPCR versión 2.0.

RESULTADOS

Presentamos un ejemplo sencillo en el que bastó la comparación entre los perfiles de una sola pieza exhumada con los correspondientes al padre y a una hija, y otro caso en el que se tuvieron que analizar más de 80 fragmentos de hueso y comparar sus perfiles con los de la madre, una hermana, y dos hermanos.



Ejemplo sencillo en el que bastó la comparación entre los perfiles de una sola pieza exhumada con los correspondientes al padre y a una hija. Los perfiles autosómicos obtenidos de la genotipificación del hueso y del presunto padre y de la presentada hija. Como se puede ver todos los marcadores analizados de los presuntos familiares comparten al menos un alelo con los marcadores del hueso. La probabilidad de paternidad en ambos casos (peril del hueso vs supuesto padre, y peril del hueso vs supuesta hija) fue más del 99%, lo cual significa una paternidad comprobada. Cabe mencionar que en este ejemplo sencillo se obtuvo un perfil completo y sin ambigüedades del hueso proveniente de la fosa. Además los perfiles del cromosoma Y obtenidos del hueso y del padre resultaron idénticos, lo que nos comprueba aún más la paternidad.



Ejemplo en el que se tuvieron que analizar más de 80 fragmentos de hueso y comparar sus perfiles con los de la madre, una hermana, y dos hermanos. Los huesos estuvieron distribuidos en diferentes grupos y se obtuvieron doce perfiles parciales de los cuales se dedujo un perfil completo el cual se presenta a continuación. Como puede verse los marcadores obtenidos del hueso comparan al menos un alelo con los de la presentada madre, y en algunos casos con los de los presuntos hermanos y hermana. Con estos perfiles autosómicos se obtuvo una probabilidad de paternidad y de hermandad (con los tres hermanos) de más del 99%, lo cual significa una paternidad y hermandad comprobada. Además los perfiles del cromosoma Y obtenidos del hueso y de los hermanos resultaron idénticos, lo que nos comprueba aún más la paternidad. *No se obtuvo resultado en ese marcador, probablemente por la degradación del hueso. *La genotipificación del hermano 1 se hizo con un kit de inicio al de las otras dos muestras por lo que N/A es no aplica.

CONCLUSIONES

La identificación de personas utilizando la tecnología del ADN es muy útil en la investigación de fosas clandestinas descubiertas en nuestro medio.

Referencias

- Ruiz Reyes, Jorge. (2019). Fosas clandestinas y su relación con crímenes de lesa humanidad. Propuesta metodológica para la documentación de casos que determinen responsabilidad penal internacional en México. Historia y gráfica, (52), 97-128.
- Comisión Nacional de los Derechos Humanos.
- De la Vega Lara, M. & Hernández-Zamora, E. (2016). ADN Testigo multidel del delito (1 a ed., Vol. 1). Prado.
- Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Biotechniques. 1991;10(4):506-513.

TXG-01 Eritrocitos micronucleados en neonatos lactantes de ratas irradiadas con rayos-X

Ramón Guillermo Ortiz García, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG); Laboratorio | Alejandro Solórzano Meléndez, UMAE-HE, CMNO, IMSS | Rodolfo Rodrigo Alarcón, Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades (UMAE-HE), Centro Médico Nacional | Belinda Claudia Gómez Meda, Instituto de Genética Humana "Enrique Corona Rivera", Departamento de Biología Molecular y Genómica, | Ana Lourdes Zamora Pérez, Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, CUCS, | Luis Héctor Bayardo López, Servicio de Radio-Oncología, UMAE-HE, CMNO, IMSS | Roberto González Virgen, UMAE-HE, CMNO, IMSS. | Guillermo Moisés Zúñiga González, Laboratorio de Mutagénesis, División de Medicina Molecular, CIBO, IMSS. | guillermo_garcia_andk@hotmail.com

Introducción: Mujeres con cáncer de mama embarazadas requerirán radioterapia y la lactancia no está contraindicada. Se ha demostrado inducción de especies reactivas de larga duración en proteínas, por radiación con rayos-X y daño al ADN de organismos no expuestos, al ingerir alimento irradiado. Objetivo: Determinar si exponer a rayos-X a ratas incrementa el número de eritrocitos micronucleados (EMN) en sangre periférica de sus crías lactantes no expuestas.

Objetivo(s): Determinar si exponer a rayos-X a ratas incrementa el número de eritrocitos micronucleados (EMN) en sangre periférica de sus crías lactantes no expuestas

Material(es) y Método(s): Estudio experimental. Se formaron 3 grupos con ratas hembra Wistar gestantes, Grupo 1: Control negativo; Grupo 2: Grupo Experimental, expuestas a rayos-X y Grupo 3: expuestas a rayos X más vitamina C. Las ratas de los grupos 2 y 3 fueron irradiadas por tres días consecutivos, posterior al nacimiento de las crías, regresándolas a sus jaulas para continuar con la lactancia. A madres y crías se les tomo muestra de sangre a las 0, 24 y 48 horas. Los frotis sanguíneos se tiñeron con naranja de acridina y se analizaron al microscopio.

Resultado(s): En ratas adultas y en neonatos los eritrocitos policromáticos micronucleados (EPCMN) incrementaron significativamente a las 24 y 48 horas en ambos grupos con radiación. Mientras los EMN incrementaron en neonatos en el grupo con radiación a las 24 horas y en el grupo radiación más vitamina C, a las 24 y 48 horas. No se observó efecto protector de la vitamina C.

Conclusión(es): Se pudo observar genotoxicidad de forma indirecta en crías de rata que fueron lactadas por ratas irradiadas con rayos-X, posiblemente por efecto de especies reactivas de larga duración que se forman en la leche de la madre durante la irradiación.



Eritrocitos micronucleados en lactantes de ratas irradiadas con rayos-X



¹Ramón Guillermo Ortiz-García, ²Alejandro Solórzano-Meléndez, ³Rodolfo Rodrigo-Alarcón, ⁴Belinda Claudia Gómez-Meda, ⁵Ana Lourdes Zamora-Pérez, ⁶Luis Héctor Bayardo-López, ⁷Roberto González-Virgen, ⁸Guillermo Moisés Zúñiga-González

¹Tesista del Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG); Laboratorio de Mutagénesis, División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). rguillermo.ortiz@alumnos.udg.mx; ²Centro Nacional de Radioneurocirugía, Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades (UMAE-HE), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), IMSS; ³Servicio de Radio-oncología, UMAE-HE, CMNO, IMSS; ⁴Instituto de Genética Humana "Enrique Corona Rivera", Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, UdeG; ⁵Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, CUCS, UdeG; ⁶Servicio de Radio-Oncología, UMAE-HE, CMNO, IMSS; ⁷Físico Médico, UMAE-HE, CMNO, IMSS; ⁸Laboratorio de Mutagénesis, División de Medicina Molecular, CIBO, IMSS, Tel: 33-36683000, ext. 31937, mutagenesis95@hotmail.com

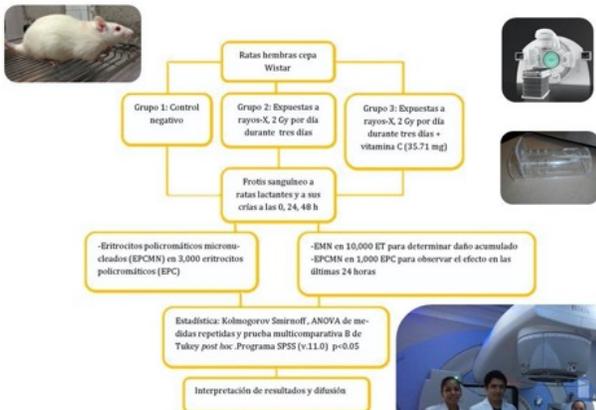
Introducción

Alrededor del 25% de las mujeres con cáncer de mama son fértiles y aproximadamente 35% presentará al menos un embarazo y requerirá de un tratamiento de radioterapia y la lactancia no está contraindicada. En una mama previamente irradiada disminuye el volumen y calidad de la leche o hasta provocar la ausencia de esta. El daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) por radioterapia puede ocurrir por dos cursos, el primero es de forma directa en la que un electrón secundario de la absorción de un fotón de rayos-X interactúa con el ADN y produce una lesión. El segundo es de forma indirecta por especies reactivas de oxígeno (EROs) que se originan por la interacción de un electrón de un fotón de rayos-X con una molécula de agua que da lugar a radicales hidroxilos (OH⁻) que migran a otras zonas afectando a células que no fueron expuestas: efecto *bystander*. En proteínas los rayos-X forman especies reactivas de proteínas de larga vida (ERPLV), estas a su vez pueden generar más EROs que ocasionan estrés oxidativo (EOx) en la célula. Eritrocitos policromáticos micronucleados (EPCMN) y eritrocitos micronucleados (EMN) son un resultado común de la exposición de rayos-X directa o indirectamente, se ha observado que administrar vitamina C a animales, antes de la irradiación, les confiere protección.

Objetivo

Determinar si exponer a rayos-X a ratas incrementa el número de eritrocitos micronucleados (EMN) en sangre periférica de sus crías lactantes no expuestas

Metodología

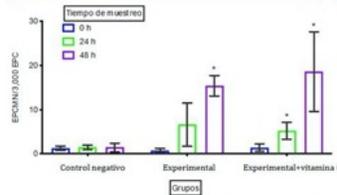


- Clark et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1978; 4(7-8): 693-696.
- Corazza et al. Clin Lab Haematol. 1990; 12: 269-275.
- Brusker et al. Free Radic Res. 2012; 44(10): 1200-1209.
- Brusker et al. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 443(3): 957-961.
- Gómez-Meda et al. La Cerebra y el Hombre. 2007; 20(3): 57-62.
- Gudkov et al. Dokl Biochem Biophys. 2007; 413: 16-21.
- Hall et al. Am J Radiol. 1980; 134: 100-105.
- Karp et al. Dokl Biochem Biophys. 2010; 434: 250-255.
- Noyama et al. Mutat Res. 1998; 421(1): 45-54.
- Niyazali et al. Radiat Phys Chem. 2002; 65: 151-157.
- Nour-Bayadegh. Radiobiology. In: Nour-Bayadegh. Basic Radiation Oncology. 1 ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 2010. P:156.
- Schalm et al. Hematología Veterinaria. UTZSA, México 1984. pp.216-234.
- Zúñiga-González et al. Mutat Res. 2015; 36-41.

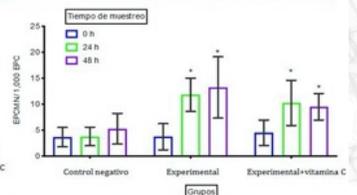


Resultados

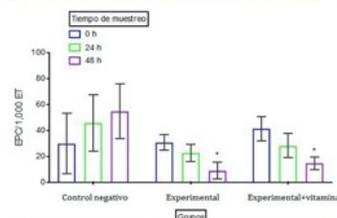
EPCMN en ratas adultas en los grupos de estudio a los diferentes tiempos de muestreo (intragrupo)



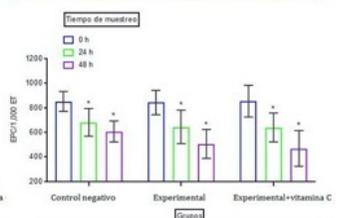
EPCMN en neonatos de ratas de los grupos de estudio a los diferentes tiempos de muestreo (intragrupo)



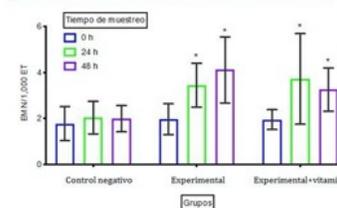
EPC en ratas adultas en los grupos de estudio a los diferentes tiempos de muestreo (intragrupo)



EPC en neonatos de ratas de los grupos de estudio a los diferentes tiempos de muestreo (intragrupo)



EMN en neonatos de ratas de los grupos de estudio a los diferentes tiempos de muestreo (intragrupo)



Las crías de ratas de madres expuestas a rayos-X incrementa los EPCMN y EMN. En el grupo de rayos-X + vitamina C el daño disminuye. Zúñiga-González *et al.*, en su estudio con luz ultravioleta A la vitamina C se le dio a la rata durante el embarazo así los fetos estuvieron recibiendo la protección

Conclusión

Una mujer que esté lactando, o bien, no debe recibir radio terapia pues corre el riesgo de transmitir radicales de larga vida a su hijo, o si es muy necesaria la terapia, entonces evitar por un tiempo la lactación. Este hallazgo abarca no solo a las madres que se encuentren lactando, sino a hombres y mujeres. Así como observamos el daño a través de la leche materna, es posible que cualquier fluido pudiera ser transmisor de radicales libres de larga duración

Discusión

Los rayos-X en ratas lactantes disminuye significativamente los valores de EPC además de un incremento de EPMN lo que indica daño citotóxico y genotóxico respectivamente. En el grupo de rayos-X + vitamina C el daño no disminuye. Zúñiga-González *et al.*, describió un efecto protector en ratas gestantes que recibieron vitamina C y luz ultravioleta A

XLV
CONGRESO
NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Virtual

2020



f @amghac | t @AmexGH | i @amgh_mex | y Medios AMGH

División de Genética, CIBO-IMSS, Sierra Mojada 800,
Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. CP. 44340

33.23.12.56.55
soporte@amgh.org.mx

